



Évaluation de l'exposition fœtale aux substances chimiques grâce à la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) et son application aux données d'imprégnation des populations.

Marc Codaccioni

► To cite this version:

Marc Codaccioni. Évaluation de l'exposition fœtale aux substances chimiques grâce à la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) et son application aux données d'imprégnation des populations.. Médecine humaine et pathologie. Institut agronomique, vétérinaire et forestier de France, 2020. Français. NNT : 2020IAVF0019 . tel-03191616

HAL Id: tel-03191616

<https://pastel.hal.science/tel-03191616>

Submitted on 7 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT

préparée à l'Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement (AgroParisTech)
pour obtenir le grade de

Docteur de l'Institut agronomique vétérinaire et forestier de France

Spécialité : Toxicologie

École doctorale n°581

Agriculture, alimentation, biologie, environnement et santé (ABIES)

par

Marc CODACCIONI

**Évaluation de l'exposition fœtale aux substances chimiques grâce à la
modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) et
son application aux données d'imprégnation des populations**

Directrice de thèse : Céline BROCHOT
Co-encadrement de la thèse : Florence ZEMAN

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 11 Décembre 2020 :

Composition du jury :

Mme Nicole HAGEN-PICARD, Professeur, École Nationale Vétérinaire de Toulouse	Présidente
Mme Karen CHARDON, Professeur, Université d'Amiens (UPJV)	Rapporteur & Examinatrice
M. Sami HADDAD, Professeur titulaire, École de santé publique - Université de Montréal	Rapporteur & Examinateur
M. Jean-Lou DORNE, Directeur de recherche, European Food Safety Agency	Examineur
Mme Céline BROCHOT, Chercheur (ADR), INERIS	Directrice de thèse
Mme Florence ZEMAN, Chercheur, INERIS	Co-encadrante & Examinatrice

Remerciements

En premier lieu, mes remerciements s'adressent à Céline Brochot qui, en tant que Directrice de thèse, m'a offert l'opportunité de faire cette thèse à l'INERIS. Je la remercie d'avoir su définir un cap puis de le maintenir et de m'avoir apporté son aide et son expertise scientifique sur le sujet.

J'adresse de chaleureux remerciements aux membres de mon jury de thèse, au Pr Karen Chardon et au Pr Sami Haddad qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de ce travail, ainsi qu'au Pr Nicole Hagen-Picard et au Dr Jean-Lou Dorne en tant qu'examineurs.

Je ne pourrais assez remercier le Dr Frédéric Bois pour son aide précieuse, particulièrement dans un moment délicat de la thèse. J'ai beaucoup ri et énormément appris lors de nos échanges.

Ensuite, je souhaite remercier les membres de mon comité de thèse, Clémentine Déréumeaux, Saïk Urien, Florence Zeman, Céline Brochot et Frédéric Bois pour leurs conseils avisés quant à la conduite de mon travail.

Mes remerciements vont bien évidemment à tous les membres de l'unité METO au sein de laquelle j'ai réalisé ma thèse. Merci pour votre accueil, votre disponibilité et d'avoir partagé vos expertises dans vos domaines respectifs. J'ai eu plaisir à vous côtoyer tous les jours et les « débats » et échanges de la pause-café resteront de bons souvenirs. J'espère Rémy que tu ne désespères pas trop de la nouvelle descente de Caen en Ligue 2... et qu'Enrico tu trouveras un nouveau partenaire mafieux originaire du sud de l'Europe. Je suis parti un peu promptement et n'ai pas eu l'occasion de tous vous saluer à cause d'une pandémie mondiale (rien que ça ! alors que ma thèse avait pourtant survécu à de nombreux mouvements de grèves SNCF et autres), mais j'espère avoir l'occasion de pallier ce manque un jour.

Mes remerciements s'étendent au personnel administratif, aux stagiaires passés par l'unité, ainsi qu'aux doctorants comme aux permanents des autres unités de l'INERIS avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger au cours de ces années. Je souhaite particulièrement remercier Gaëlle Duffort de m'avoir présenté quelques rudiments du règlement REACH, mais bien évidemment plus encore pour nos échanges lors des cours de tennis hebdomadaire partagé avec Ségolène. J'en garderai de très bons souvenirs grâce à vous et nos deux supers coachs du TOVH.

Je tiens aussi à remercier les membres de l'école doctorale ABIES pour leur écoute et leur ouverture. Ils m'ont notamment permis de suivre des formations « hors catalogues » sans aucune difficulté. Venant d'une formation Universitaire, j'ai su apprécier la qualité du suivi des doctorants que vous pratiquez.

Je remercie chaleureusement tous les salariés de PhinC Development pour leur accueil lors de ces six derniers mois et particulièrement la team PBPBK. J'y ai trouvé une vraie culture de la bienveillance et de la

collaboration. Même si ça a représenté parfois un défi de gérer le travail et la fin de la thèse en simultanée, je suis sûr que cette riche expérience aura été bénéfique.

Un énorme merci à « la bande » de doctorants METO : Paul, Audrey, Ségolène et Viviane. Avec Alice et Elias (lorsqu'ils étaient parmi nous), vous avez contribué à rendre cette expérience si particulière. On a partagé bien des choses ensemble, et je vous souhaite le meilleur dans vos vies professionnelles et personnelles. De toutes les façons, on se revoit vite. @Audrey, je suis finalement parti plus tard que prévu du camp de base pour gravir la montagne.

Maintenant, à mes amis, sachez bien que votre soutien m'a touché et même si je pars promptement (à nouveau ! mais pour un post-doctorat cette fois et non à cause d'un virus ...) j'espère vous revoir très vite à Paris ou à la montagne ! Dédicace aux Joël, j'espère que devenir Docteur ne m'exclura pas automatiquement du clan. Rassurez-vous, le mot « thèse » disparaîtra peu à peu de mon vocabulaire au fil du temps.

A ma famille, je vous sais à mes côtés et sachez bien que la réciprocité est vraie. Merci pour tout, votre soutien moral de tous les jours comme votre soutien très concret de la dernière ligne droite me touche beaucoup.

Enfin, à toi Julie, je ne saurais mesurer ton soutien, surtout lors de cette étrange année 2020. J'espère avoir l'occasion un jour de te rendre la pareille. Me voilà tout à toi.

A toi mon Général, un papa 5 étoiles ...

Table des matières

I.	<i>Introduction Générale</i>	1
II.	<i>Contexte scientifique</i>	4
	L'évaluation et la gestion du risque en santé environnementale	4
	Santé environnementale	4
	Recherche	5
	Évaluation de risques	5
	Gestion de risques	12
	Problématiques émergentes en santé environnementale	14
	L'exposome	14
	L'hypothèse des origines développementales des maladies et de la santé (DOHaD)	16
	Les perturbateurs endocriniens	21
	Les outils de l'estimation de l'exposition pour la santé environnementale	24
	Biosurveillance	24
	Pharmacocinétique	32
	Approche pour dériver des indicateurs d'expositions internes fœtaux par modélisation pPBPK	54
III.	<i>Objectifs de la thèse</i>	58
IV.	<i>État de l'art de l'intégration du transfert placentaire dans les modèles pPBPK</i>	60
	Résumé du chapitre	60
	Abstract	61
	Introduction	62
	Placental transfer anatomical and physiological key points	63
	Structure of the human placenta	63
	Placental transfer of xenobiotics	65
	pPBPK models	66
	Transplacental transfer model structures	67
	Physiological parameters	77
	Partitioning of substances into the placenta	78
	Methods to quantitatively estimate the placental transfers	79
	In silico models	79
	In vitro models	80

Ex vivo placental perfusion systems	82
Animal models	84
Human data	85
Discussion.....	86
References.....	93
V. Développement et évaluation d'un modèle PBPK de grossesse.....	103
Résumé du chapitre	103
Abstract	104
Introduction	106
Material and Methods	107
Model structure	107
Modelling of the placental exchanges of substances	110
Model parameterization	110
Model evaluation.....	114
Software.....	119
Results.....	119
Model evaluation: non-pregnant profiles.....	119
Model evaluation at term.....	120
Model evaluation: early pregnancy	128
Impact of the placental transfer models on the fetal dosimetry.....	130
Sensitivity analysis	133
Discussion.....	134
Conclusion	140
References.....	142
VI. Applications aux données d'imprégnation.....	152
Résumé du chapitre	152
Introduction	153
Informations générales sur les substances.....	154
Objectifs.....	159
Matériels et méthodes.....	160
Modèle pPBPK pour les PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99	160

Étape 1 : Sélection d'un modèle de passage transplacentaire	163
Étape 2 : Simulations de concentrations internes fœtales à partir des données Elfe	171
Résultats.....	172
Étape 1 : Sélection d'un modèle de passage transplacentaire	172
Étape 2 : Simulations de concentrations internes fœtales à partir des données Elfe	179
Discussion.....	183
Conclusion	188
Bibliographie	189
VII. Discussion générale et perspectives.....	197
Fiabilité des prédictions du modèle pPBPK.....	197
Limites du modèle	199
Amélioration mécanistique pour le passage précoce.....	200
Modélisation d'autres voies de passage.....	200
Placenta	202
Fœtus.....	204
Perspectives en évaluation quantitative du risque	205
Extrapolation in vitro-in vivo	205
Pharmacocinétique à « haut-débit »	206
Prédiction d'indicateurs fœtaux à partir de données de biosurveillance.....	207
Perspectives du modèle développé dans l'approche proposée au chapitre VI	209
La paramétrisation du modèle non liée au passage transplacentaire.....	209
La paramétrisation du modèle pour le passage transplacentaire	210
Les données de biosurveillance	211
VIII. Conclusion	214
IX. Bibliographie	216
X. Annexes.....	241
Annexe 1 : Valorisation des travaux de thèse	241
Annexe 2 : Matériel supplémentaire du chapitre IV	242
Annexe 3 : Matériel supplémentaire du chapitre V	254
Annexe 4 : Matériel supplémentaire du chapitre VI	300

Annexe 5 : Compte-rendu du congrès ISES 2019.....	306

Liste des sigles et acronymes

ABC	ATP binding cassette
AC ₅₀	Concentration d'activité maximale 50
ACAT model	Advanced and Compartmental Transit model
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination
ADN	Acide désoxyribonucléique
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
ARN messenger	Acide Ribonucléique messenger
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
AUC	Aire sous la courbe
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BPA	Bisphénol A
CaCo-2	Human Colon Carcinoma Cell Line
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CLP	Règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage
CYP	Cytochrome P450
DecaBDE	Deca-bromodiphényléther
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DOHaD	Developmental origins of health and diseases
Elfe	Étude longitudinale française depuis l'enfance
EMA	Agence européenne du médicament
EPA	Agence américaine de l'environnement
F/M	Ratio de concentration plasmatique fœtus/mère
F/Mc	Ratio F/M calculé
F/Ms	Ratio F/M source
HBM4EU	Human Biomonitoring for Europe initiative
HBM-I	Human Biomonitoring values
Heals	Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys
HELIX	Human Early-life Exposome
Hercules	Health and Exposome Research Center at Emory
httk	High throughput toxicokinetic R package
INERIS	Institut national de l'environnement industriel et des risques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
IPCS	Programme international sur la sécurité des substances chimiques
IVIVE	<i>In vitro-in vivo</i> extrapolation
<i>K_m</i>	Constante de Michaelis
LogP	Coefficient de partage octanol:eau
MNT	Maladies non transmissibles
MRP1	Protéine de résistance multidrogues 1
MW	Massa molaire
NCA	Analyses non compartimentales
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
GWAS	Genome Wide Association Study
Modèle ExV	Modèle de passage diffusion limitée basé sur des données <i>ex vivo</i>
Modèle InV	Modèle de passage diffusion limitée basé sur des données <i>in vitro</i>
Modèle PL	Modèle de passage perfusion limité

Modèle SE	Modèle de passage diffusion limité basé sur une équation semi-empirique
OAT	Organic Anion Transporter
OCT	Organic Cation Transporter
OctaBDE	Octa-bromodiphényléther
OMS	Organisation mondiale de la santé
PBDE	Polybromodiphényléthers
PBPK	Physiologically-Based Pharmacokinetic
$PC_{t:p}$	Coefficient de partage tissu:plasma
PCB	Polychlorobiphényles
PCB-DL	Polychlorobiphényles « dioxin-like »
PCB-NDL	Polychlorobiphényles non « dioxin-like »
PCDF	Polychlorodibenzofurane
PE	Perturbateurs endocriniens
PentaBDE	Penta-bromodiphényléther
PFAS	Composés polyfluoroalkylés
P-gp	Glycoprotéine P
PNUE	Programme des Nations Unies pour l'Environnement
POP	Persistent Organic Pollutant
pPBPK	Pregnancy Physiologically-Based Pharmacokinetic
QSPR	Relation quantitative structure à propriété
REACH	Règlement Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques
RFB	Retardateur de flamme bromé
RT-PCR	Transcriptase inverse-Réaction en chaîne par Polymérase
TAAP	Toxicology and Applied Pharmacology
TCDD	2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine
ToxCast	Toxicity ForeCaster (EPA)
UGT	Glucuronosyltransférase
CMR	Cancérogènes, Mutagènes et toxique pour la Reproduction
V_{max}	Vitesse initiale maximale
VTR	Valeur toxicologique de référence

Liste des Tableaux

Tableau II-1 : Liste de perturbateurs endocriniens avérés ou suspectés groupés selon leur source et/ou leur caractéristique physicochimique.....	23
Tableau II-2 : Exemple de changements physiologiques qui affectent les processus pharmacocinétiques maternels pendant la grossesse.....	48
Table IV-1 : Placental transfer structures'classes in group 1 models and diffusion apparent transfer parameterizations	71
Table IV-2 : Placental transfer structures'classes in group 2 models and diffusion apparent transfer parameterizations.	72
Table IV-3 : Placental active transport parameterization in gestational pPBPK models.	90
Table V-1 : Summary of the experimental studies used for the pPBPK model evaluation at the end of pregnancy	116
Table V-2 : Values of the compound-specific parameters of the pPBPK model for the ten compounds of our study.	117
Table V-3 : Values of the placental transfer-specific parameters of the pPBPK model for the ten compounds of our study.	118
Table V-4 : Maximum maternal plasma concentrations (C _{max}) at the corresponding time (T _{max}) predicted by the perfusion-limited model for the placental transfers (PL model). ...	122
Table V-5 : Predictions of the maximum fetal plasma concentration (C _{max,fet}) at the corresponding time (T _{max,fet}) according to the four placental transfer models.	127
Table V-6 : Maximal concentration in fetal plasma (C _{max,fet}) and the area under the curve 24h after the administration(AUC _{24fet}) predicted by the SE, InV, PL and ExV models following a maternal exposure to THEO (160 mg per os), NEVI (200 mg per os) and DZP (10 mg per os).....	131
Tableau VI-1 : Valeurs utilisées dans le modèle pour une série de paramètres spécifiques aux substances.....	163
Tableau VI-2 : Valeurs de coefficients de partage maternels utilisées dans le modèle.....	163
Tableau VI-3 : Valeurs des paramètres utiles au calcul des constantes de diffusion dans les modèles de passage transplacentaire limités par la diffusion.....	164
Tableau VI-4 : Origine des études utilisées dans la sélection du modèle de passage transplacentaire.....	166
Tableau VI-5 : Comparaison des ratios de concentrations fœtus-mères.....	168

Tableau VI-6 : Doses journalières d'exposition externes en ng/kg/j utilisées comme valeurs d'entrée dans les modèles.....	170
Tableau VI-7 : Concentrations sériques maternelles de PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 (en ng/g lipide) collectées à terme dans le cadre de la cohorte <i>Elfe</i> en 2011	172
Tableau VI-8 : Modèle de passage sélectionné par substance et leur résultat de simulations de concentrations maternelles de PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 (en ng/g lipide) à terme.	179
Tableau VI-9 : Simulations de concentrations maternelles et fœtales de PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 (en ng/g lipide) à terme.	180

Liste des Figures

Figure II-1 : De la recherche à la gestion des risques	5
Figure II-2 : Arbre décisionnel des experts de l'ANSES visant à qualifier les potentiels effets sanitaires du BPA	6
Figure II-3 : Principaux outils pour caractériser les niveaux de contaminants dans l'environnement et l'organisme humain	10
Figure II-4 : Origines développementales de la santé.....	19
Figure II-5 : Schéma des liens entre une dose d'exposition alimentaire et les substances retrouvées dans les différentes matrices biologiques tel que le sang, les urines, les fèces, le lait, les cheveux, les ongles via les processus pharmacocinétiques	26
Figure II-6 : Voies métaboliques spécifique et non spécifiques de substances pyréthrinoïdes	29
Figure II-7 : Nombre de substances détectées par classe chimique d'un sous-échantillon de femmes enceintes appartenant à la cohorte NHANES aux États-Unis en 2003-2004	30
Figure II-8 : Exemple d'un profil pharmacocinétique bicompartimental après une exposition orale à un xénobiotique	35
Figure II-9 : Schéma d'un modèle pharmacocinétique bicompartimental.....	37
Figure II-10 : Comparaison des approches pharmacocinétiques a posteriori et a priori	38
Figure II-11 : Schéma d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique à 7 compartiments	39
Figure II-12 : Représentation de la distribution d'un xénobiotique dans un organe à perfusion limitée (A) et un organe à diffusion limitée (B).....	41
Figure II-13 : Modèle PBPK vie entière d'une femme adapté à plusieurs substances persistantes	53
Figure II-14 : Variations des paramètres physiologiques maternels au cours des trois trimestres de grossesse	54
Figure II-15 : Distribution d'une substance chez la mère et le fœtus après une administration maternelle	56
Figure IV-1 : Physiological, anatomical and biochemical changes in the mother and the fetus which could influence maternal or fetal dosimetry.....	63
Figure IV-2 : Schematic representation of the human placental organization.....	64
Figure IV-3 : Classes of placental transfer structures for models with a fetal PBPK sub-model (group 1).....	68

Figure IV-4 : Classes of placental transfer structures for models without a fetal PBPK sub-model (group 2).....	70
Figure IV-5 : Bar plot of the different structure classes for placental transfer in pPBPK models.	73
Figure IV-6 : Bar plots of the different structure classes for placental transfer	74
Figure IV-7 : Simulated fetal concentrations.....	76
Figure IV-8 : Class P model placental transfer structure (early phase)	88
Figure V-1 : Schematic representation of the pPBPK model.	108
Figure V-2 : Plasma concentration-time profiles of the ten substances in pregnant women at term.....	121
Figure V-3 : Umbilical cord plasma concentration-time profiles of the ten tested substances.	124
Figure V-4 : Goodness-of-fit plot for the fetal plasma concentrations.....	125
Figure V-5 : Boxplots of the simulated ratios between the total concentration in fetus and the maternal plasma concentration, together with the data during the first trimester of pregnancy.	129
Figure V-6 : Simulated (lines) and observed (circles) cefuroxime concentration-time profiles in maternal plasma (left window) and venous umbilical cord plasma (right window) in early third trimester after the intravenous administration of 1,500mg three times a day predicted by the SE (orange), InV (red) and PL (green) models.	130
Figure V-7 : Predicted fetal plasma concentrations of THEO, NEVI and DZP after an oral administration of 160, 200, and 10 mg, respectively, to the mother at the end of the three trimesters of pregnancy.	133
Figure VI-1 : Structure générale des PBDE.....	156
Figure VI-2 : Structure générale des PCB	158
Figure VI-3 : Processus de travail.....	160
Figure VI-4 : Schéma du modèle pPBPK utilisé	161
Figure VI-5 : Comparaison des ratios F/M simulés suivant les différents modèles de passage transplacentaire aux ratios FMc et FMs observés pour le PCB 180 (figures 2A, 2B et 2C) et PCB 52 (figure 5D).	174
Figure VI-6: Comparaison des ratios F/M simulés suivant les différents modèles de passage transplacentaire aux ratios FMc et FMs observés pour le PBDE 47.....	176
Figure VI-7 : Comparaison des ratios F/M simulés suivant les différents modèles de passage transplacentaire aux ratios FMc et FMs observés pour le PBDE 99.....	178

Figure VI-8 : Concentrations plasmatiques maternelles (à gauche) et fœtales (à droite) simulées à terme en PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 exprimées en ng/g de lipides.	180
Figure VI-9 : Expositions cumulatives en $\mu\text{g}\cdot\text{jour/L}$ dans les reins, le foie et le cerveau pour le PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 chez le fœtus à terme.....	181
Figure VI-10 : Concentrations plasmatiques fœtales simulées à la fin des trois trimestres de grossesse en PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99.....	182
Figure VI-11 : Charge corporelle fœtale simulée à terme exprimée en μg pour le PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99.....	182

I. Introduction Générale

Les révolutions industrielles ont engendré des progrès incontestables en termes de conditions de vie, transports, communications, hygiène et soins, *etc.* Mais les impacts des activités anthropiques sur les équilibres écosystémiques (milieux, espèces et paysages) sont majeurs. Parmi eux, la pollution chimique consécutive des activités industrielles et du mode de consommation occidental, affecte les milieux naturels et les organismes vivants.

La production mondiale de produits chimiques a été multiplié par 400 depuis 1930 alors que plus de 30000 composés produits ou importés à plus d'une tonne par an circulent sur le marché de l'Union Européenne (Tordjman, 2009). La présence de contaminants chimiques (ex : pesticides, polluants organiques persistants ou les médicaments *etc.*) est répertoriée dans de nombreux milieux environnementaux (eaux, sols, phases particulières et gazeuses de l'air intérieur, air extérieur, poussières, alimentation, produits de consommation courantes *etc.*) par diverses études (Čelić et al., 2021; Chen et al., 2020; Giertych et al., 1997; Pelletier et al., 2017). Les possibilités d'atteindre la population générale sont multiples *via* différentes voies d'exposition : respiratoire, cutanée ou digestive. Ces contaminations peuvent également être concomitantes entre-elles. Les études de biosurveillance font état de la présence de ces contaminants dans différentes matrices biologiques de la population générale (Abass et al., 2018; Helou et al., 2019; Ssebugere et al., 2019).

Si certains de ces contaminants sont déjà bien connus pour leur toxicité aiguë (*i.e.*, à haute dose sur une période d'exposition souvent courte), leur toxicité chronique est aujourd'hui l'un des facteurs de risque supposés augmenter la probabilité de développer certaines maladies non transmissibles (MNT) telles que : le diabète de type 2, des troubles neurologiques et du comportement, des maladies cardiovasculaires et respiratoires, des maladie auto-immunes, des cancers non liés à un facteur infectieux, et plus (Arias-Pérez et al., 2020; Landrigan et al., 2016; Scammell et al., 2019). Les MNT représentent un enjeu prioritaire de santé publique. En premier lieu car elles sont devenues la première cause de mortalité à l'échelle mondiale (Bennett et al., 2018). Mais également car ce sont des maladies chroniques dont l'impact sur la société est important (gestion de soins chroniques, diminution de la productivité et du bien-être dus aux morbidités et comorbidités associées).

Cependant, les facteurs environnementaux ne sont pas nécessaires et suffisants dans le déclenchement de telles pathologies. En effet, les MNT sont le résultat d'une combinaison complexe de facteurs physiologiques, environnementaux, génétiques et comportementaux

(Gakidou et al., 2017). Pour autant, différents types d'études (ex : familiale, GWAS, santé des migrants, etc.) sur les déterminants des maladies chroniques, ou sur leur incidence, montrent que la contribution des facteurs non génétiques dans la variabilité du risque de survenue pourrait être importante (Czene et al., 2002; Parkin and Iscovich, 1997; Sandin et al., 2014). Les facteurs environnementaux, parmi lesquels les expositions aux contaminants chimiques, agiraient non pas comme une cause directe mais comme une cause des causes dans l'étiologie des maladies.

Si la notion de dose a longtemps prédominée en Toxicologie, la notion de fenêtre d'exposition est aujourd'hui mise en avant *via* le concept d'exposome (Rager et al., 2020). Celui-ci englobe l'historique des expositions tout au long de l'existence depuis la vie prénatale. Cette dernière représente pour l'organisme en développement une période de grande vulnérabilité aux xénobiotiques. Plusieurs études épidémiologiques montrent des liens entre des concentrations mesurées chez la femme enceinte ou sur sang de cordon, et des effets néfastes sur la santé des enfants à naître (Howard, 2018; Philippat Claire et al., 2012). Parmi les effets sanitaires, on distingue des événements en issue de grossesse (petit poids à la naissance, diminution du temps de gestation *etc.*) (Slama and Cordier, 2013), et des altérations fonctionnelles postnatales sur le système reproducteur, le métabolisme et la croissance, le développement psychomoteur, intellectuel et comportemental (Falck et al., 2015; Lenters et al., 2019). L'idée d'une origine développementale de la santé et des maladies est notamment illustrée par les effets toxiques imputés aux perturbateurs endocriniens, même à faible dose.

De nombreuses études de biosurveillance en France et dans le monde ont montré l'imprégnation des femmes enceintes à divers contaminants (Aylward et al., 2014; Caron-Beaudoin et al., 2020; Mitro et al., 2015). L'Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance (cohorte *Elfe*) a mesuré la présence de plusieurs polluants dont des bisphénols, des phtalates, des pesticides, des polybromodiphényléthers (PBDE) ou encore des polychlorobiphényles (PCB), chez des femmes enceintes. La majorité d'entre-elles présentaient des niveaux quantifiables à ces substances (Dereumeaux et al., 2016a). Il devient légitime de s'interroger sur l'exposition fœtale à ces composés puisque de nombreuses molécules, qu'elles soient endogènes ou exogènes, ont la capacité d'atteindre l'environnement fœtal (Myllynen et al., 2005). Les mesures sur lesquelles sont basées les études épidémiologiques (*i.e.*, concentrations maternelles, concentrations sur sang de cordon) n'offrent pas la certitude d'être représentatives des expositions intra-utérines tout au long de la grossesse. Pour des raisons éthiques évidentes, il n'est pas envisageable de mesurer longitudinalement des concentrations fœtales en xénobiotiques. Les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie pour la femme

enceinte et son fœtus (pPBPK) permettent de simuler les expositions internes d'un xénobiotique dans différents organes au cours de la grossesse. Ils fournissent donc l'opportunité de mieux comprendre la relation entre exposition et survenue d'effets toxiques durant une période de sensibilité majeure, par une amélioration de la dosimétrie au niveau des tissus. Certains auteurs ont par exemple mis en relation des estimations de doses internes par modélisation pPBPK avec des données épidémiologiques d'effets développementaux (Krishnan and Chebekoue, 2017; Mattison and Sandler, 1994; Partosch et al., 2015; Verner et al., 2015).

Toutefois, même si les modèles pPBPK peuvent intégrer les changements physiologiques liés à la grossesse, la connaissance de certains processus reste parfois limitée chez l'humain. C'est notamment le cas du passage transplacentaire. Bien que ce dernier soit explicitement intégré dans de nombreux modèles pPBPK (Kawamoto et al., 2007; Sweeney et al., 2009; Yoon et al., 2011; You et al., 1999), le niveau d'incertitude sur les prédictions de l'exposition fœtale reste élevé en raison d'un manque de données sur les mécanismes de passage tout au long de la grossesse, plus particulièrement lors des périodes précoces lorsque la circulation utéro-placentaire est partiellement établie (Myren et al., 2007). L'objectif de cette thèse consiste à améliorer la prise en compte du passage transplacentaire dans la modélisation pPBPK en vue de prédire des expositions internes fœtales à partir de données de biosurveillance. Ce travail s'est articulé en trois parties :

Dans un premier temps, nous avons mené une revue de la littérature sur la modélisation structurelle du passage transplacentaire dans les modèles pPBPK. Nous avons également passé en revue les sources de données permettant de renseigner quantitativement les paramètres de transfert. Dans un second temps, nous avons développé un modèle pPBPK intégrant quatre modèles de passage transplacentaire basés sur des données non-animales afin d'évaluer leurs performances prédictives sur la dosimétrie fœtale pour dix composés. Enfin, la dernière partie de la thèse a consisté à utiliser le modèle pPBPK développé dans un contexte de biosurveillance pour estimer les concentrations internes fœtales des enfants de la cohorte française *Elfe* pour deux PCB et deux PBDE à partir de concentrations plasmatiques maternelles.

II. Contexte scientifique

L'évaluation et la gestion du risque en santé environnementale

Santé environnementale

L'accumulation d'observations écotoxicologiques (Lincer, 1975; Santos et al., 2005; Semenza et al., 1997), épidémiologiques (Cohn et al., 2015; Ha et al., 2009) et de crises sanitaires (Noonan, 2017) démontre l'influence de l'environnement sur la santé.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lors de la conférence d'Helsinki en 1994, *« la santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures »* (Lajarge et al., 2017). Parmi ces différentes composantes, la santé environnementale renseigne sur l'impact des polluants chimiques sur la santé humaine, c'est-à-dire les altérations spécifiques, aiguës ou chroniques, qu'une substance va induire sur les organes, fonctions ou systèmes d'un individu. Dans la suite de ce manuscrit, on utilisera l'expression santé environnementale uniquement dans ce cadre. Les effets induits par une substance chez l'homme varient suivant la voie, la fréquence, la durée et l'intensité de l'exposition ainsi qu'en fonction de l'âge, du sexe et de l'état de santé. Ils peuvent être réversibles ou irréversibles, comme immédiats ou différés. Les xénobiotiques concernés sont souvent d'origine synthétique (ex : solvant chlorés, phtalates etc.), mais peuvent être également d'origine naturelle (ex : radon, mycotoxine etc.).

Cette science pour la réglementation s'organise en trois domaines intrinsèquement liés (Figure II-1) : la recherche, l'évaluation des risques et la gestion des risques. Elle a pour objectif la réduction et la maîtrise des risques sanitaires liés aux contaminants chimiques.

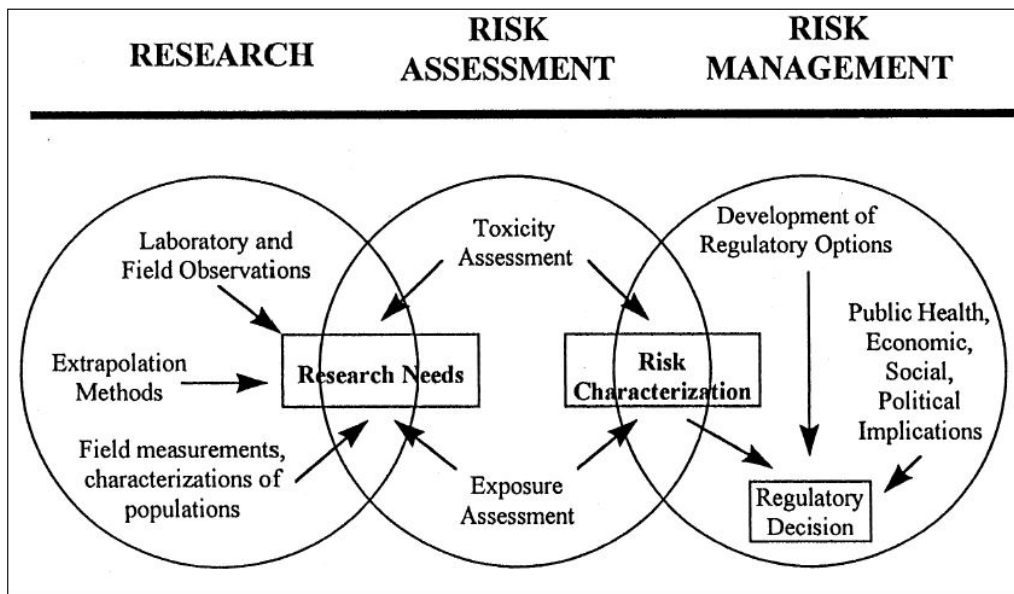


Figure II-1 : De la recherche à la gestion des risques
(tiré de Kimmel. (1997))

Recherche

La recherche documente les effets induits par l'exposition à un ou plusieurs composé(s) par des méthodes expérimentales (méthodes *in vitro*, *in vivo* animal ou *ex vivo*) ou par des études observationnelles (épidémiologie environnementale). Les résultats expérimentaux doivent ensuite être extrapolés à l'homme. Elle renseigne également sur les niveaux d'expositions rencontrés chez l'homme soit à partir du niveau de contamination des milieux (approche « *bottom-up* ») soit à partir des niveaux d'imprégnation des populations (approche « *top-down* »). De nombreuses avancées scientifiques et technologiques (les méthodes -omiques en biologie moléculaire, la toxicologie computationnelle *etc.*) ont contribué aux évolutions de cette discipline. Le développement de la spectrométrie de masse a notamment permis le dosage simultané de divers polluants et ainsi la création de cohortes pour mettre en place une biosurveillance des populations.

Évaluation de risques

L'évaluation de risques sanitaires est une démarche méthodologique permettant de structurer, analyser et résumer les connaissances scientifiques disponibles afin de guider les décisions en matière de protection de la santé publique (Bonvallot and Dor, 2001). Elle s'appuie sur deux principes majeurs que sont la transparence et la cohérence autour de règles définies et améliorables à mesure que les données scientifiques sont publiées (InVS/Afsset, 2007). La transparence impose de formuler et de justifier les hypothèses de travail, de répertorier les références sur lesquelles les raisonnements se sont appuyés ainsi que d'évaluer la qualité des

données disponibles. La cohérence oblige à respecter une certaine homogénéité des choix opérés.

La démarche d'évaluation de risques s'organise conventionnellement selon quatre étapes : l'identification des dangers, l'estimation de la relation dose-effet ou dose-réponse, l'estimation de l'exposition des populations et la caractérisation du risque qui combine les informations des trois premières étapes.

Identification des dangers

L'identification des dangers répertorie les substances ou agents rejetés dans l'environnement puis rassemble et organise des informations sur leurs dangers (*i.e.*, la propriété intrinsèque d'une substance d'induire un effet néfaste sur la santé) (InVS/Afsset, 2007). En pratique, l'identification d'un danger combine des informations provenant de nombreuses disciplines scientifiques dont il peut être difficile de faire la synthèse (ex : quantité de substance rejetée, nature des données toxicologiques, *i.e.*, humaines ou animales *etc.*). La quantité et la qualité des informations disponibles sont rarement homogènes d'une substance à l'autre. A titre d'exemple, lors du travail d'expertise collective relative aux effets sanitaires du bisphénol A (BPA) conduite par l'ANSES en 2013 (Anses, 2013), les évaluateurs de risques ont caractérisé et qualifié ces effets (avérés, suspectés, controversés et effets pour lesquels les données disponibles ne permettent pas de conclure) selon l'arbre décisionnel présenté Figure II-2. Cette qualification a été réalisée après avoir classés les potentiels effets tirés de la littérature scientifique selon différents organes (ou systèmes d'organes) et périodes de vie.

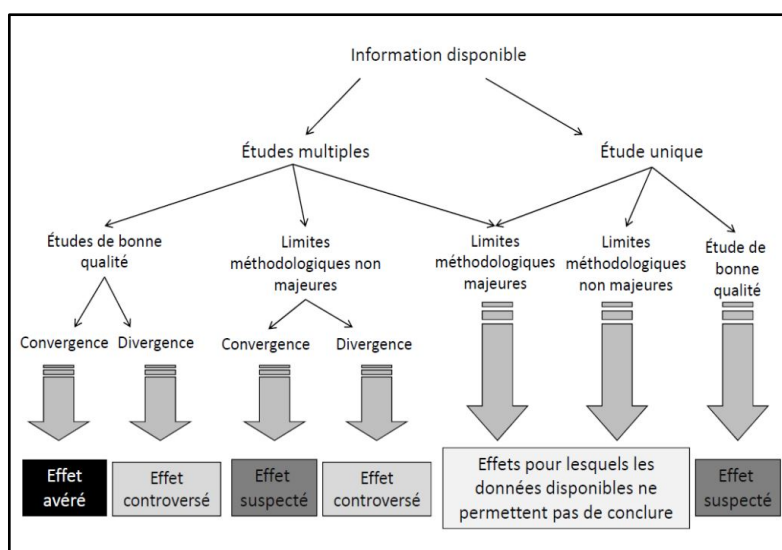


Figure II-2 : Arbre décisionnel des experts de l'ANSES visant à qualifier les potentiels effets sanitaires du BPA
(tiré de Anses. (2013))

Les études observationnelles peuvent être utiles à cette étape pour faire émerger une question sanitaire qui mériterait d'être précisée. Par exemple, les études de cluster ont concouru à identifier des facteurs de risques forts ou spécifiques tels que le cluster d'angiosarcomes du foie de travailleurs exposés au chlorure de vinyle (Collins et al., 2014) ou encore le cluster d'adénocarcinomes chez des filles exposées au Distilbène (Coory and Jordan, 2013).

Une fois que la dangerosité intrinsèque d'une substance a été identifiée (*i.e.*, ses effets répertoriés), celle-ci peut être catégorisée selon une classification de dangers.

Les classifications de dangers

Le règlement CLP¹ relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, fixe la liste des substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (ou substances dites « CMR »). Elle prévoit 3 catégories de dangers : 1A (effets avérés), 1B (effets présumés), 2 (effets suspectés). Seule cette première classification de danger a valeur réglementaire en France et relève du code du travail².

Une seconde classification, établie par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) branche de l'OMS, distingue quatre catégories de dangers correspondant à des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain. Les facteurs compris dans ce classement dépassent le simple cadre des xénobiotiques avec l'évaluation de la cancérogénicité d'agents physiques et biologiques et de facteurs comportementaux.

Depuis 2007, le règlement enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques³, impose des obligations aux fabricants et importateurs de produits chimiques dans le marché européen. Il vise notamment à faire évaluer par l'industriel la toxicité d'un composé et à en prouver son innocuité. Les substances concernées sont celles déjà commercialisées ou nouvellement développées et mises sur le marché européen à plus d'une tonne par an. Selon Éric Thybaud⁴, responsable du pôle Dangers et impact sur le vivant à la Direction des risques chroniques de l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), ce règlement aura permis en 10 ans « *de passer d'à peu près 3000 substances pour lesquelles on avait des informations en termes de toxicologie, écotoxicologie et usage à environ 25 000 substances pour lesquelles ce niveau d'information a été atteint* ». Cette

¹ Règlement (CE) 1272/2008 modifié.

² Articles R. 4412-59 à R. 4412-93.

³ REACH, règlement n°1907/2006.

⁴ Questions à Éric Thybaud (INERIS) – Bilan de REACH – cese
(<https://www.youtube.com/watch?v=kb5e8z2dBek&t=2s>)

procédure vise également à éliminer progressivement les substances CMR du marché européen, sauf en cas d'existence d'un seuil où elles sont considérées sans risques. Dans ce cas, l'industriel doit apporter la preuve qu'il est capable de maîtriser le risque (Tordjman, 2009).

Caractérisation de la relation dose-réponse ou dose-effet

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont des indices qui seront mis en regard des niveaux d'expositions de la population concernée lors de l'étape de caractérisation du risque. Elles caractérisent la relation entre une dose externe d'exposition à une substance toxique et la survenue d'un effet nocif (Bonvallot and Dor, 2001). Elles sont publiées par des instances nationales ou internationales et sont souvent élaborées pour l'ensemble de la vie d'un individu (Tordjman, 2009). Deux types de VTR existent : celles pour les effets qui surviennent uniquement au-delà d'un seuil, et celles pour les effets qui peuvent apparaître quelle que soit la dose d'exposition (InVS/Afsset, 2007).

Les VTR pour les effets sans seuils (ex : cancérogènes génotoxiques) traduisent une relation dose-réponse, c'est-à-dire la relation entre la fréquence de survenue d'une pathologie dans une population et le niveau d'exposition (Bonvallot and Dor, 2001). Tandis que les VTR à seuils traduisent une relation dose-réponse ou une relation dose-effet (*i.e.*, la relation entre la variété et la sévérité des effets observés dans une population et le niveau d'exposition) en fonction de la mesure effectuée. Les VTR à seuil permettent d'établir une dose maximale sans effet nocif observable ou à défaut, une dose minimale pour laquelle on observe un effet nocif (Tordjman, 2009).

En théorie, les études réglementaires conduites sur les animaux de laboratoires permettent de détecter la survenue d'effets nocifs sur un organisme vivant provoqué par l'exposition à un composé. Ces approches permettent de tester plusieurs doses sur un temps court, ou sur un temps prolongé si les animaux sont suivis suffisamment longtemps. Les études de toxicologie réglementaire utilisent des espèces modèles (ex : le rat Sprague-Dawley) et doivent suivre un protocole prédéfini et certifié par des instances. Les animaux sont séparés en groupe exposé et groupe contrôle ainsi que par niveau de dose. Ces tests permettent d'estimer une dose maximale sans effet toxique observable, à laquelle sera appliquée un facteur d'incertitude pour l'extrapoler à l'espèce humaine.

Les études animales sont critiquées à de nombreux égards. D'abord parce qu'elles utilisent des critères de jugement biologique classiques (ex : mortalité, malformations *etc.*) qui ne sont pas régulièrement mis à jour. Mais aussi, car elles dépendent de la sensibilité de l'espèce

utilisée, qu'elles supposent nécessairement l'existence d'un seuil en dehors des effets cancérogènes, que l'invariance des effectifs entre les doses remet en question leur puissance statistique réelle et enfin qu'elles manquent de représenter la complexité des expositions réelles (mélange, exposition chronique, doses faibles *etc.*).

Pour autant, l'utilisation d'études observationnelles n'est pas aisée pour construire une VTR. Cela supposerait d'être dans le cadre d'une étude prospective dans laquelle la variation d'une mesure de santé (ex : mesure directement continue, ou fréquence de la survenue d'une pathologie) serait mesurée en fonction de groupes ayant des niveaux d'expositions différents et connus. Or, l'exposition ubiquitaire des contaminants environnementaux complique la discrimination de différents groupes basés sur les niveaux d'exposition (Tordjman, 2009). De plus, en dehors du cas d'une forte spécificité d'effet (ex : maladie hautement spécifique à un type d'exposition donné, adénocarcinome / Distilbène) ou d'une taille importante de l'effet (ex : facteur de risque dont l'effet est important, tabac / cancer du poumon), la nature multifactorielle de certaines pathologies (ex : MNT) nécessiterait de recourir à un effectif important sur un suivi à long terme, impliquant une gestion difficile des biais. Par ailleurs, il est plus rare en épidémiologie de faire par défaut l'hypothèse de l'existence d'un seuil sans effet toxique (Slama, 2017a). Cette notion de seuil aurait moins de sens que pour les animaux de laboratoires élevés dans des conditions identiques et génétiquement proches que dans une population humaine où la variabilité interindividuelle n'est pas contrôlée.

Caractérisation de l'exposition

La science des expositions vise à identifier et caractériser, dans des conditions réalistes, le contact et l'absorption par l'organisme de substances susceptibles d'avoir un effet sanitaire (Figure II-3) (Lioy et al., 2005). Les paramètres clés à déterminer sont le temps (*i.e.*, durée et fréquence) et l'intensité des contacts (*i.e.*, concentration du polluant dans les milieux environnementaux) entre la population et la substance (InVS/Afsset, 2007). Schématiquement, deux grandes approches servent à caractériser les expositions des populations aux substances chimiques (Rappaport, 2011). La première, ou approche *bottom-up*, s'appuie sur des mesures de contaminations des milieux environnementaux et des habitudes de vie, tandis que la seconde, ou approche *top-down*, s'appuie sur les mesures de niveaux d'imprégnation des populations. Si l'on présente ici l'approche *bottom-up*, la seconde sera plus largement développée dans la section 3 du contexte scientifique.

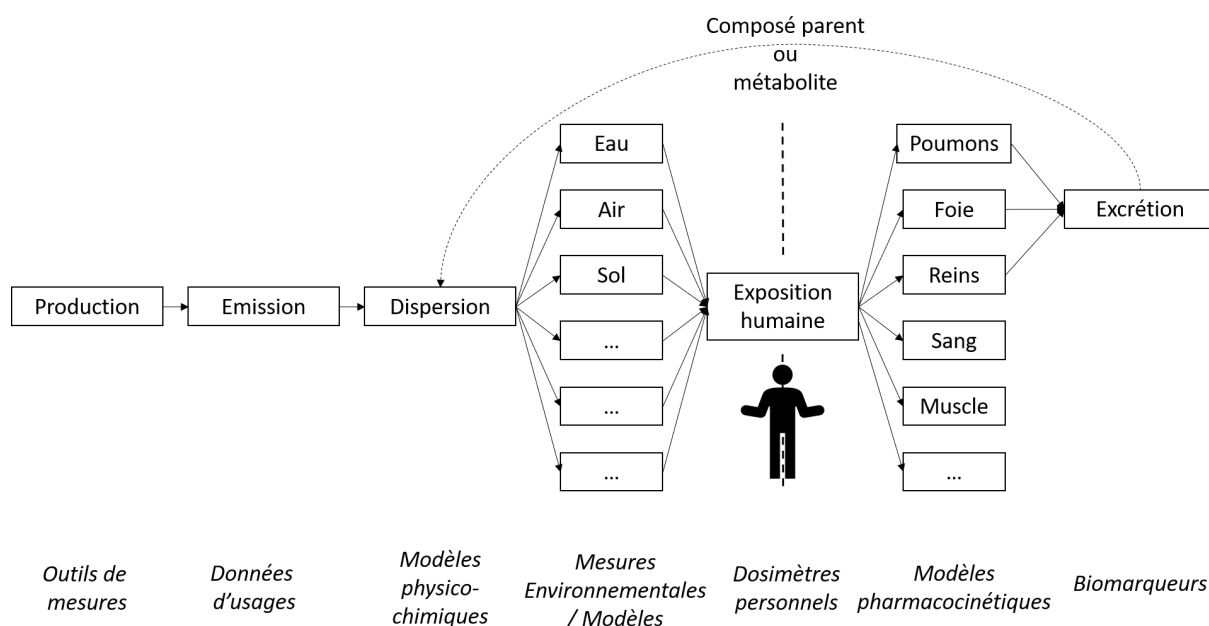


Figure II-3 : Principaux outils pour caractériser les niveaux de contaminants dans l'environnement et l'organisme humain
(adapté à partir de Slama. (2017b))

L'approche *bottom-up* a pour objectif la construction d'une dose externe (*i.e.*, le niveau auquel les individus sont exposés) propre à un milieu et une population donnée. Cela implique de déterminer les voies d'émission des polluants, comme leurs vitesses de déplacement entre les différents compartiments environnementaux (ex : eau, sol, air), ainsi que leurs vitesses de transformations et de dégradations au sein de ceux-ci⁵.

En pratique, l'estimation des expositions renseigne sur :

- La nature et la quantité de matière d'un contaminant au sein d'un milieu environnemental. Elles peuvent être renseignées par des campagnes de mesures dans l'environnement (ex : par AQUAREF pour la surveillance des contaminants dans les eaux de boissons, ou ATMO pour la surveillance des polluants atmosphériques *etc.*)
- Les habitudes de vie et de consommation (ex : consommation alimentaire, budget espace-temps *etc.*) et les voies d'expositions spécifiques d'une population donnée (ex : les enfants en bas âge *etc.*). Elles peuvent être renseignées par des enquêtes auprès de la population d'intérêt (ex : étude de l'alimentation totale de l'ANSES, étude *Elfe* sur l'enfance *etc.*)

La dose externe d'exposition se calcule ensuite par voie d'entrée dans l'organisme (ex : inhalation, orale et cutanée) comme le produit du niveau de contamination d'un milieu et de la durée et/ou fréquence de contact d'une population étudiée (liée(s) à ses caractéristiques d'habitudes de vie) avec ce milieu. Pour certains types de polluants, l'estimation de la quantité

⁵ Commission Européenne 1994 Règlement (CE) n° 1488/94.

de matière d'un contaminant au sein d'un milieu environnemental fait appel à des modèles complexes couvrant plusieurs disciplines scientifiques. Par exemple, les modèles de dispersion servant à calculer les niveaux de pollution atmosphérique font appel à la physico-chimie des particules comme à la modélisation mathématique de la météorologie ou du trafic routier (Vienneau et al., 2009).

Les incertitudes de mesures de l'exposition aux polluants environnementaux par approche *bottom-up* peuvent être importantes, notamment si elles sont de nature rétrospective ou encore en raison d'un manque d'information de la part des industriels quant aux sources de contamination (ex : sur la teneur exacte de certaines substances dans les produits manufacturés, inventaire d'utilisation des pesticides par parcelles, *etc.*). Par ailleurs, il sera d'autant plus simple d'estimer un niveau d'exposition pour un contaminant à partir de données de consommation, à mesure qu'il sera spécifique d'un produit donné (ex : tabac). Aussi, la présence ubiquitaire de certains contaminants dans les biens de consommations et les milieux environnementaux, ainsi que leur potentiel de dispersion parfois important (Hageman et al., 2015), participent à la difficulté de construction des niveaux d'expositions.

Pour compléter ces mesures de doses externes, les investigateurs pourront également s'appuyer sur des dispositifs de dosimétrie personnelle. Cette approche offre une garantie théorique de tenir compte de l'ensemble des sources dans le milieu surveillé pendant le temps de mesure, mais ne permet pas de les différencier (Slama, 2017b).

Caractérisation du risque

La démarche de caractérisation du risque recommandée par les agences établit le calcul du risque encouru par une population lorsque pour un polluant donné, une information toxicologique fiable (*i.e.*, une VTR) et la quantification des expositions (mesurée selon une méthode analytique à développer) sont disponibles (InVS/Afsset, 2007). Cette étape s'appuie sur des indicateurs de risque qui expriment semi-quantitativement ou quantitativement les risques encourus par une population du fait de la contamination des milieux d'exposition : les quotients de danger pour les substances à effets à seuil, et les excès de risque individuels pour des substances à effets sans seuil. Ils sont calculés pour chaque voie, chaque effet et chaque sous-population identifiée à partir des expositions et de VTR (Brochot, 2018). D'autres indicateurs sont plus rarement calculés à partir de ceux-ci tels que le pourcentage de la population dont le quotient de danger ou l'excès de risque individuel dépasse le seuil conventionnel (*i.e.*, l'ampleur de la population concernée) ou encore, seulement dans le cas des

substances sans seuil, l'excès d'impact sanitaire (*i.e.*, nombre d'excès de cas attendus dans la population exposée) (InVS/Afsset, 2007).

Une action de santé publique pourra être mise en place *via* un processus de gestion de risque si un indicateur de risque dépasse une valeur définie en amont.

Gestion de risques

La gestion de risques constitue le volet décisionnel de la santé environnementale. Elle est menée par différents acteurs (ex : agence sanitaire, pouvoirs publics, organismes internationaux, *etc.*) et consiste à élaborer des règles quant à l'encadrement de l'exposition des populations aux substances chimiques. Cette étape ne peut avoir lieu sans que des informations sur les risques et bénéfices, liées à une substance ou une pratique, ne soient fournies aux décideurs. Ces informations sont issues de l'étape d'évaluation de risque qui la précède. En pratique, les décideurs tiennent également compte des contraintes légales et du coup social et économique de la mise en œuvre de potentielles mesures.

La gestion des risques en santé environnementale intervient souvent de manière réactionnelle, c'est-à-dire consécutivement à l'identification d'un problème de santé préexistant dans une population et lié à l'exposition à une substance (ex : interdiction de l'usage du plomb dans l'essence, normes sur la qualité de l'air, *etc.*). Différentes modalités d'intervention sont possibles qui dépendent à la fois de l'objectif visé et du niveau auquel elle a lieu dans la chaîne allant de la source d'un facteur aux individus malades (Slama, 2017c).

L'objectif d'une mesure peut se traduire par le cadrage d'un risque acceptable pour la société. Par exemple, si une substance est connue ou fortement suspectée d'exercer des effets à doses très faibles annihilant la potentialité d'existence d'un seuil sans effets (ex : cancérogènes, perturbateurs endocriniens), qu'elle est persistante dans les milieux et les organismes (ex : polluants organiques persistants) ou que la complexité et le coût des études capable d'identifier un seuil sans effets avec une précision suffisante seraient trop élevés, alors cela justifie une politique du risque zéro via l'interdiction de la production ou de la vente d'une substance (ou son utilisation dans un cadre très contrôlé). Ce type de gestion de risque basée sur le danger est souvent accompagnée de la mise sur le marché de substances alternatives (ex : les organophosphorés qui ont « remplacé » les organochlorés). A l'inverse, pour les substances avec effets à seuils, les approches de gestion sont basées sur la maîtrise des risques pour les populations (ex : usage domestique d'insecticides, résidus de pesticides dans l'alimentation, dans l'air intérieur *etc.*). Il convient alors de mettre en place des actions visant à ce que le niveau

d'exposition d'une population ne dépasse pas une dose limite qui aura été préalablement définie lors de l'étape d'évaluation des risques. Les indicateurs de risques servent d'outils pour déterminer si les niveaux de risques sont supérieurs ou non à la limite d'acceptabilité. Aussi, des normes peuvent encadrer l'usage d'une substance afin de protéger les travailleurs exposés (ex : épandage des pesticides).

Une intervention de gestion de risque peut survenir à différents niveaux quel que soit le degré de risque jugé acceptable (Slama, 2017c). Par exemple, il peut s'agir de la promotion de comportements individuels (ex : consommation de poissons gras), de l'interdiction d'exploiter un site pollué, de protéger des nuisances (ex : maîtrise de la gestion des déchets industriels) ou encore d'agir directement sur la source de pollution (ex : interdiction de la production d'une substance).

Jusqu'à récemment, les études portant sur la santé environnementale ont évalué les expositions pour un seul (ou un faible nombre) d'agent(s) à un instant quelconque de la vie adulte (Siroux et al., 2016). De plus, les analyses statistiques conduites pour mettre en évidence des facteurs de risques environnementaux utilisent traditionnellement une approche individuelle appelée « *une exposition – un effet sur la santé* » (Vrijheid, 2014). En conséquence, ce type de méthodologies classiques peuvent ne pas couvrir une fenêtre d'exposition au cours de la vie pendant laquelle le risque serait le plus élevé (Cohn et al., 2015) ou sont incapables de rendre compte d'effets synergiques entre plusieurs contaminants. Aujourd'hui, les réflexions et les travaux s'intensifient pour dépasser ces limites par la promotion d'une vision intégrative de l'étude des influences de l'environnement sur la santé humaine.

Problématiques émergentes en santé environnementale

L'exposome

Le concept d'exposome a été introduit en 2005 dans le champ de la recherche en épidémiologie par le Pr Wild pour stimuler les travaux sur les déterminants environnementaux des pathologies humaines chroniques chez l'homme (ex : cancer, diabète, maladies cardiovasculaires *etc.*), par opposition aux déterminants génétiques (*i.e.*, le génome) (Wild, 2005). La part attribuable aux facteurs environnementaux dans l'étiologie des maladies chroniques dans le monde est mal connue, en partie à cause de l'imprécision sur la mesure des expositions qui sont de nature extrêmement variées, changeantes et complexes (Quindroit et al., 2016). Néanmoins les estimations indiquent une contribution des facteurs environnementaux de l'ordre de plusieurs dizaines de pourcents (Lim et al., 2012; Quindroit et al., 2016). De plus, des études ont montré que la contribution des facteurs génétiques dans la variabilité du risque de survenue des maladies chroniques est loin d'être majoritaire (Locke et al., 2015; Portelli et al., 2015). Le concept d'exposome a donc été développé pour attirer l'attention sur le besoin de disposer d'informations plus complètes et de meilleure qualité quant aux expositions environnementales (Vrijheid, 2014). En France, cette notion est inscrite dans la réglementation comme élément structurant des politiques de santé dans l'article 1er de la loi de modernisation du système de santé⁶.

L'exposome est défini comme « *l'ensemble des expositions à des facteurs non génétiques favorisant l'apparition de maladies chroniques, auxquelles un individu est soumis de sa conception in utero à sa mort* » (Institut national de l'environnement industriel et des risques, 2019). Pour préciser cette notion, les expositions sont décrites suivant trois catégories interconnectées (Vrijheid, 2014). La première catégorie correspond à l'environnement général externe. Elle inclut les facteurs tels que l'environnement urbain, le climat, le capital social, le stress *etc.* La deuxième catégorie se réfère à l'environnement spécifique externe et englobe les facteurs comme l'exposition aux contaminants, le régime alimentaire, l'activité physique ou la consommation de tabac *etc.* Enfin, la troisième catégorie se rapporte à l'environnement interne et contient les facteurs biologiques internes à l'instar des facteurs métaboliques, la flore intestinale ou encore le stress oxydatif *etc.* (*i.e.*, les manifestations biologiques / toxicologiques dans le corps).

⁶ Loi 2016-41 du 26 janvier 2016.

Renseigner l'exposome complet d'un individu est une tâche irréaliste en raison de la complexité des données à collecter sur une vie entière. Effectivement, il serait impossible de mesurer les expositions spécifiques dont on n'aurait pas connaissance ou pour lesquelles aucune méthode analytique n'est disponible ou suffisamment sensible (Quindroit et al., 2016). En pratique, la distinction faite sur l'exposome externe en deux catégories tient à l'échelle des mesures d'expositions (Vrijheid et al., 2014). Les mesures portant sur la partie spécifique sont traditionnellement réalisées à l'échelle individuelle (ex : consommation de tabac, expositions aux contaminants *etc.*) tandis que celles portant sur la partie générale de l'exposome externe sont plus souvent réalisées à l'échelle communautaire (ex : environnement urbain, bruit, pollution de l'air *etc.*). Opérationnellement, les deux approches de mesure des expositions précédemment présentées dans le paragraphe *Caractérisation de l'exposition* sont ici applicables (Rappaport, 2011). La mise en œuvre de l'approche *bottom-up* est fastidieuse puisqu'elle mobilise de nombreuses ressources sans garantir de ne pas manquer certaines sources d'exposition (Quindroit et al., 2016) et l'approche *top-down* quant à elle ne permet pas d'identifier les sources d'exposition. La combinaison de ces deux types d'approches peut améliorer l'étude de l'exposome externe spécifique (ex : vérification des données issues d'un questionnaire par des mesures de concentrations sanguines pour un contaminant), notamment par un travail de modélisation mathématique. Par exemple, les modèles de pharmacocinétique peuvent faire un lien entre les données externes et les concentrations internes mesurées. Parmi eux, les modèles à base physiologique présentent la capacité de pouvoir d'agréger plusieurs voies d'expositions (Quindroit et al., 2016). En parallèle, l'utilisation de capteurs individuels (ex : objets connectés, dosimètres personnel, photos *etc.*) et de modèles environnementaux basés sur les systèmes d'information géographique se développe pour mesurer des facteurs individuels (ex : alimentation, position, activité physique *etc.*) et communautaire (ex : pollution atmosphérique, bruit *etc.*). Enfin, la caractérisation de l'exposome interne est réalisée par des techniques à haut-débit dites « *-omiques* » (Maitre et al., 2018) qui permettent de déterminer des profils phénotypiques signatures de certaines expositions à différentes échelles biologiques (ex : protéome, méthylome, métabolome *etc.*).

La difficulté à mesurer les expositions dans une telle dimension pose également un défi statistique quant à l'étude des associations entre les expositions et les effets sanitaires (Siroux et al., 2016). Certains auteurs ont notamment montré l'existence de structures de corrélations entre des indicateurs d'un même type d'exposition interférant avec la mise en évidence de possibles liens causaux (Patel and Ioannidis, 2014; Robinson et al., 2015). Ainsi, l'étude des

liens entre l'exposome et la santé suivant des méthodes statistiques inspirées de celles utilisées en génomique peut conduire à un taux important de faux positif (Agier Lydiane et al., 2016). Plusieurs approches ont été proposées pour faire face à ce problème (Chadeau-Hyam et al., 2013; Lenters et al., 2015).

L'introduction de ce concept global des expositions et des risques favorise une mobilisation transversale de la communauté scientifique par l'échange entre différentes disciplines telles que la biologie fondamentale, la toxicologie, l'épidémiologie, la sociologie, l'écologie, l'expologie *etc.* Plusieurs projets collaboratifs ont été montés pour tenter d'intégrer la dimension multidisciplinaire de l'exposome (ex : les projets Heals, EXPOsOMICS, Hercules *etc.*) (Niedzwiecki and Miller, 2019; Vineis et al., 2017).

A l'inverse du génome qui est statique, l'exposome revêt un aspect dynamique puisqu'il intègre l'ensemble des expositions au cours de la vie. Les expositions sont transitoires et peuvent intervenir à certaines périodes de l'existence. Il implique donc de prendre en compte les changements d'exposition au fil du temps (Siroux et al., 2016). Certaines fenêtres d'exposition telles que la grossesse, la vie prénatale, la petite enfance, la puberté ou les années de reproduction ont été identifiées comme étant des périodes de sensibilité particulières (Heindel and Vandenberg, 2015). S'agissant des substances chimiques, une exposition à une dose donnée pourra produire des effets sur la santé différents selon qu'elle intervienne ou non durant l'une de ces périodes de sensibilité telles que la genèse ou la maturation d'un organe (Bourguignon et al., 2018; Rice D and Barone S, 2000). Une des stratégies de la caractérisation de l'exposome consiste notamment à cibler ces étapes clés de la vie dans le développement des pathologies (ex : le projet HELIX sur la caractérisation de l'exposome chez l'enfant depuis sa conception et les liens avec la santé). Cette approche a par exemple permis de mettre en évidence des liens entre des expositions prénatales et postnatales à des composés perfluorés et des phtalates avec des effets sur la santé respiratoire d'enfants âgés de 6 à 12 ans (Agier et al., 2019), ou encore des liens entre des expositions prénatales en plomb et une réduction du poids de naissance (Agier et al., 2020). Ces travaux comme plusieurs autres suggèrent un impact de l'exposition intra-utérine sur la santé de l'enfant ou de l'adulte. Ils sont développés dans le cadre de l'hypothèse des origines développementales des maladies et de la santé (DOHaD).

L'hypothèse des origines développementales des maladies et de la santé (DOHaD)

Parmi les composantes de la santé périnatale, l'étude des questions liées aux contaminants chimiques prend actuellement de l'ampleur dans les pays industrialisés. Les xénobiotiques auxquels une femme est exposée durant mais aussi avant une grossesse, sont souvent capables

d'atteindre les espaces placentaire et embryofœtal durant la grossesse (Rager et al., 2020). Les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques ont conduit au glissement de la notion de « *barrière* » placentaire vers celle de « *zone d'échanges* » entre la mère et le fœtus. De nombreuses catastrophes sanitaires ont démontré qu'un facteur chimique externe est capable d'influencer les issues de grossesse. Parmi les exemples connus, on peut citer l'embryofœtopathie au valproate (Espinasse et al., 1996), le syndrome d'alcoolisation fœtale (Spohr and Steinhausen, 2008) ou encore la maladie de Minamata consécutive d'une pollution aux composés de mercure (Ekino et al., 2007).

L'agence de protection de l'environnement américaine définit en 1991 la toxicité développementale comme : « *Des effets néfastes sur l'organisme en développement qui peuvent résulter d'une exposition antérieure à la conception (quel que soit le parent), pendant le développement prénatal, ou postnatal jusqu'à la maturation sexuelle. Les altérations développementales peuvent être détectées à n'importe quel moment de la vie entière de l'organisme. Les manifestations majeures de la toxicité développementale incluent la mort de l'organisme en développement (prénatale ou postnatale), des anomalies structurelles (incluant les défauts à la naissance ou la tératogénicité), une croissance altérée, et des déficiences fonctionnelles (par ex. neurologiques, pulmonaires, cardiovasculaires, rénales)* ».

Historiquement, la première alerte a porté sur un composé tératogène : le thalidomide prescrit comme antiémétique aux femmes enceintes à la fin des années 50 (Eléfant et al., 2020). Ce type de composé est capable d'augmenter la fréquence globale des malformations (ou d'un type particulier de malformation) dans la population générale. Concernant les effets de l'exposition aux contaminants environnementaux sur le déroulement et les issues de grossesse, une méta-analyse conduite en 2013 hiérarchise les études épidémiologiques par niveau de preuve d'impact sanitaire, selon leurs qualités méthodologiques et leurs cohérences avec les données de l'expérimentation animale (Slama and Cordier, 2013). Cette étude rapporte que « *le niveau de preuve le plus élevé concerne le tabagisme passif (effet sur la croissance fœtale), le plomb (hypertension gravidique, mortalité intra-utérine, croissance fœtale), certains polychlorobiphényles (PCB, sur le poids de naissance), et, moins nettement, les polluants atmosphériques (effet sur la croissance fœtale, voire le risque de naissance prématurée)* ».

Dans cette partie, nous avons abordé jusqu'ici des événements de santé d'ordre apparents (ex : tératogénie, naissance prématurée, croissance fœtale *etc.*), car observables au moins à terme. De plus, en dehors des contaminants environnementaux (surtout pour les substances non persistantes), le défi de l'estimation de l'exposition reste « *raisonnable* » car ces évènements

peuvent être liés à un comportement spécifique (ex : tabagisme, alcool, stupéfiant *etc.*) ou une exposition aiguë (ex : médicament). Mais qu'en est-il de la question des effets à long terme consécutifs à des expositions intra-utérines à de faibles doses de contaminants présents dans l'environnement ?

En effet, des travaux issus d'expérimentations animales et de cohortes épidémiologiques suggèrent que les expositions à des xénobiotiques survenant *in utero* (ex : phtalates, solvants organiques, composés perfluorés *etc.*) sont capables d'affecter la santé à long terme de l'enfant et de l'adulte (Lam et al., 2017; Navas-Acien et al., 2019; Nieuwenhuijsen et al., 2013; Ubags et al., 2020). Ce postulat appartient à l'hypothèse des origines développementales de la santé et des maladies. Cette dernière est d'abord née de la constatation qu'un faible poids à la naissance (inférieur à 2,5 kg) augmente le risque de survenue de cardiopathies ischémiques à l'âge adulte (Barker and Osmond, 1986). Le poids de naissance serait donc un indice de la survenue d'une atteinte cardiovasculaire future. L'équipe de Barker fait l'hypothèse qu'une sous-nutrition durant la vie fœtale « *programme* » un accroissement du risque d'apparition de maladies cardiovasculaires et métaboliques. Par la suite, de nouvelles études, basées sur des cohortes construites consécutivement à des épisodes de famines prolongées (ex : famine hollandaise durant la Seconde Guerre Mondiale, grande famine de Chine), vont apporter des preuves sur un lien de causalité entre nutriments maternelle et fœtale et la santé de la progéniture. Ces études démontrent des liens existants entre l'environnement pré et post-natal avec le développement de pathologies cardiovasculaires, d'intolérance au glucose, de résistance à l'insuline, de diabète de type-2 ou encore d'obésité (Painter et al., 2005; Portrait et al., 2011; Roseboom et al., 2001).

L'altération des conditions dans lesquelles le fœtus se développe programme une réponse adaptative fœtale (Figure II-4) qui se traduit par un phénotype « *économe* » visant la survie immédiate (ex : développement d'un organe au détriment des autres). Cependant, ce phénotype cause des altérations durables des structures et des fonctions des tissus susceptibles de favoriser le développement de pathologies à l'âge adulte (Hales and Barker, 1992). Le contrôle épigénétique de régions promotrices de l'ADN, ou directement de gènes spécifiques, est l'un des mécanismes supposés de l'établissement d'un tel phénotype (Hanson and Gluckman, 2008).

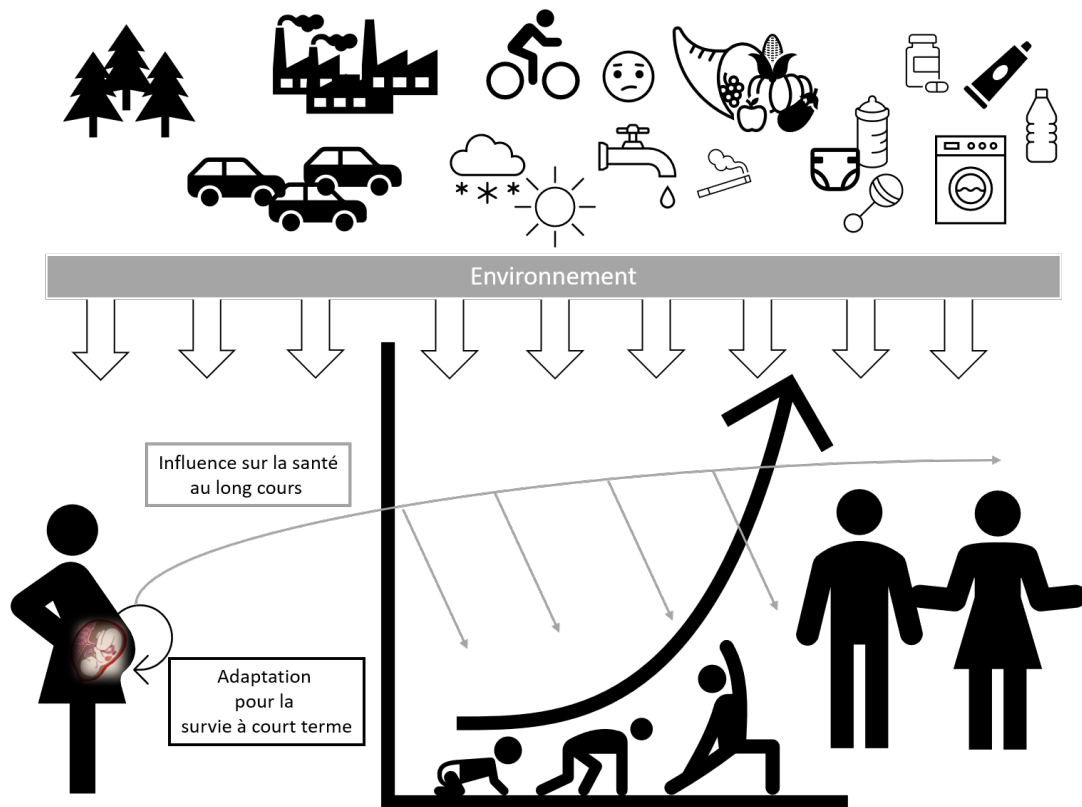


Figure II-4 : Origines développementales de la santé

Les adaptations du fœtus consécutives aux facteurs de stress environnementaux favorisent la survie à court terme mais peuvent conduire au développement d'un phénotype adulte potentiellement pathologique. Adapté de Valentino. (2016).

Au même titre que l'aspect nutritionnel intra-utérin évoqué ci-dessus, de nombreuses études épidémiologiques rapportent un lien entre l'exposition à certains xénobiotiques et des altérations de la santé humaine. On peut citer ici, de façon non exhaustive, quelques exemples portant sur la reproduction, le neurodéveloppement, ou encore le système immunitaire. Concernant l'impact sur la reproduction, plusieurs études ont par exemple mis en évidence que l'exposition aux phtalates (composés non persistants utilisés comme plastifiants) pendant la vie intra-utérine était liée à une diminution de la distance ano-génitale chez les garçons (Bornehag et al., 2015; Swan et al., 2015), facteur de risque d'une diminution de la fertilité (Mendiola et al., 2015), ainsi qu'à une augmentation de l'incidence de garçons cryptorchides à partir de données issues de deux cohortes de mères exposées respectivement au phtalate de di-(2-éthylhexyle) (mesures urinaires) (Swan, 2008) et au phtalate de diisononyl (concentrations mesurées dans le liquide amniotique) (Jensen et al., 2015). L'exposition durant la vie prénatale au di-n-butyle-phtalate, avec d'autres composés non persistants tels que le BPA ou le triclosan,

sont également suspectés d'être associés à des troubles du comportement des garçons entre 3 et 5 ans (Philippat et al., 2017). Enfin, concernant les effets sur le système immunitaire, on peut citer l'exemple d'individus exposés prénatalement au diéthylstilbestrol, médicament contenant des œstrogènes de synthèse non stéroïdiens, dont les fonctions immunitaires de bases ne sont pas altérées mais qui semblent présenter une propension à développer des maladies auto-immunes et d'autres maladies associées à des défauts de la régulation immunitaire (Giusti et al., 1995).

L'étude de l'impact de l'exposition aux xénobiotiques sur la santé humaine représente un défi méthodologique de grande ampleur. Ceci est d'autant plus vrai pour une catégorie particulière de substances : les perturbateurs endocriniens. Certaines de leurs caractéristiques de toxicité sont sources de complexité quant à l'évaluation de leur impact sur la santé jusqu'à remettre en cause les méthodes d'analyses toxicologiques et épidémiologiques classiques. Par exemple, les substances perturbatrices endocriniennes peuvent exercer leurs effets à très faible dose comme les hormones (Vandenberg, 2014) suivant des relations dose-réponse non monotones (Lagarde et al., 2015) ou également selon des effets cocktails (additifs, synergiques et antagonistes) consécutifs à des co-expositions (Mu and Leblanc, 2004). Les perturbateurs endocriniens peuvent encore exprimer des effets transgénérationnels comme ceux observés pour le diéthylstilbestrol (Kioumourtoglou et al., 2018). Le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS) de l'OMS a défini des points essentiels liés à l'étude de l'impact des perturbateurs endocriniens sur la programmation de la santé pendant la période prénatale (IPCS, 2002a):

(1) L'exposition à l'âge adulte peut être compensée par des mécanismes homéostatiques normaux et peut donc ne pas entraîner d'effet significatif ou détectable.

(2) Une exposition pendant la période de programmation du système endocrinien peut entraîner un changement permanent de fonction ou de sensibilité aux signaux inducteurs ou inhibiteurs.

(3) L'exposition à un même niveau de signal endocrinien mais à différents stades de vie ou à différentes saisons peut produire des effets différents.

(4) En raison de l'interconnexion des différents systèmes endocriniens, des effets peuvent se produire de manière imprévisible dans des systèmes endocriniens autres que le système qui devrait être affecté. Cela est vrai pour chacune des situations de (1) à (3) ci-dessus.

(5) Compte tenu de (4), il convient d'être très prudent lors de l'extrapolation des mesures *in vitro* de l'activité hormonale à la situation *in vivo*.

Les perturbateurs endocriniens

Définition

Le concept de perturbateur endocrinien a été caractérisé selon plusieurs définitions. La première d'entre elle a été proposée en 1991 suite à la conférence de Wingspread (Markey et al., 2002) mais elle reste trop centrée sur la question de la reproduction. La définition la plus communément admise par la communauté scientifique a été énoncée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2002 ainsi :

« Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations » (IPCS, 2002b). Un effet néfaste étant défini comme *« une modification de la morphologie, de la physiologie, de la croissance, du développement, de la reproduction ou de la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous) population qui entraîne une altération de la capacité fonctionnelle, une altération de la capacité à compenser un stress supplémentaire ou une augmentation de la sensibilité à d'autres influences »* (Demeinex and Slama, 2019). Outre l'aspect central des effets, cette définition intègre également la notion d'un mélange de substances en interaction.

Selon l'Agence américaine de l'environnement (EPA) un perturbateur endocrinien est *« un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme »* (Kavlock R J et al., 1996). Cette définition mécanistique met en avant la variété des mécanismes de toxicité possibles d'un perturbateur endocrinien.

Suite à une résolution du Parlement Européen datant de 1998, la Commission Européenne a défini des critères d'identification d'une substance PE dans le cadre de réglementations spécifiques aux produits de protections des plantes et aux biocides (Demeinex and Slama, 2019). Cette définition de critères d'identification vise une application opérationnelle (recherche et mise en place de tests de criblage des PE) du concept de perturbation endocrinienne sur les substances fabriquées par l'homme et retrouvées dans l'environnement et les biens de consommations. L'Union Européenne reprend la définition de l'OMS à laquelle elle adjoint trois éléments supplémentaires :

- La substance a un mode d'action endocrinien (elle altère la ou les fonctions du système endocrinien),
- Elle produit un effet négatif sur la santé,
- L'effet indésirable est une conséquence du mode d'action endocrinien.

Outre un délai non respecté par la Commission Européenne pour les énoncer, ces critères sont jugés exigeants par des groupes d'experts (Demeinex and Slama, 2019). Aussi, une des principale critique repose sur le fait de l'absence de catégorisation du niveau de preuve basé sur le modèle des monographies du Centre International de Recherche sur le Cancer pour les composés cancérogènes : avéré (1), probable (2A), possible (2B), inclassable (3) (Cogliano et al., 2011). Dans les conclusions d'un rapport publié en Juillet 2016 l'Anses recommande de distinguer les perturbateurs endocriniens en trois catégories : « *avérés* », « *présumés* » et « *suspectés* » (Anses, 2016). Ainsi, selon la réglementation européenne une substance appartenant au champ des produits de protection des plantes et des biocides est un PE de manière avérée ou ne l'est pas.

Dimension du problème

De nombreuses substances artificielles contenus dans des produits issus de l'industrie chimique ou dans des objets d'usage courant (ex : cosmétiques, textiles, médicaments, pesticides *etc.*) sont suspectées d'être perturbateur endocrinien. Ces substances peuvent également être présentes dans l'environnement quotidien par diffusion à partir de ces produits.

Le rapport OMS-PNUE 2012 dresse une liste de 800 composés possédant des propriétés perturbatrices endocriniennes suspectées ou avérées (Bergman et al., 2013). Parmi ces composés on trouve certains pesticides (ex : éthylène thiourée, atrazine) utilisés en agriculture et des biocides à usage domestique ; certains retardateurs de flammes polybromés qui sont présents dans le mobilier et les composants électroniques ; des dérivés phénoliques (ex : parabènes, halogéno-phénols, bisphénols) qui se trouvent dans les contenants alimentaires, les tickets de caisses, les lentilles de contact ou les cosmétiques ; des phtalates retrouvés dans les jouets en plastiques, certains ustensiles de cuisine, des contenants alimentaires, des produits d'entretiens ou des vernis à ongles ; des alkylphénols présents dans les détergents, les lessives, lingettes jetables ou emballage plastique ; ou encore des produits de combustion incomplète (Tableau II-1). Cette liste non exhaustive met en avant la dimension quotidienne des expositions à ce type de composés dans le cadre d'un mode de vie occidental.

Tableau II-1 : Liste de perturbateurs endocriniens avérés ou suspectés groupés selon leur source et/ou leur caractéristique physicochimique

Adapté à partir de Bergman et al. (2013)

Classification	Exemple de perturbateurs endocriniens
Composés persistants organiques	PCB, HCB, PFOS, PBDE, Chlordane, DDT/DDE, Lindane, HBCDD, PFOA
Plastifiants et additifs dans les biens courants	Esters de phtalates (DEHP, BBP, DBP, DiNP <i>etc.</i>), Phosphate de triphényle, <i>n</i> -butylbenzène
Composés aromatiques polycycliques	Benzo(a)pyrène, Benzo(a)anthracène, Pyrène, Anthracène
Composés phénoliques halogénés	Triclosan, 2,4-dichlorophénol, Pentachlorophénol, OH-PCB, OH-PBDE
Composés phénoliques non halogénés	Bisphénol A, Nonylphénol, Résorcinol, Bisphénol S, Bisphénol F
Pesticides	Atrazine, Malathion, Chlorpyrifos, Vinclozoline, Linuron
Médicaments, facteurs de croissance et ingrédients de produits de soins personnels	Diéthylstilbestrol, Lévonogestrel, Fluoxetine, Parabènes, Siloxanes cycliques
Métaux	Arsenic, Cadmium, Mercure, Plomb, Méthyl-mercure

Dans cette partie, nous avons abordé la question de l'émergence de nouveaux concepts pour l'évaluation du risque liés aux substances chimiques. Si la notion de dose a longtemps prédominé en toxicologie, ces nouveaux concepts tentent d'intégrer des degrés supérieurs de complexité supposés être plus en adéquation avec la réalité biologique. Cette complexité se transpose directement dans l'opérabilité de ces concepts en dépit de l'évolution des capacités techniques et des savoir-faire. Si l'exposome, la DOHaD ou les perturbateurs endocriniens nous invite à nous intéresser à des périodes de sensibilité aux contaminants telle que la vie prénatale, comment peut-on renseigner quantitativement les expositions au cours de celles-ci ? Dans la prochaine section, nous tenterons d'apporter des éléments de réponse quant aux expositions durant la vie intra-utérine.

Les outils de l'estimation de l'exposition pour la santé environnementale

Si l'on a vu que l'évaluation quantitative de risque sanitaire se basait essentiellement sur des mesures d'exposition externes faites à partir d'approches *bottom-up* (du fait que les indicateurs de risques sont le plus souvent calculés à partir de valeurs toxicologiques externes), il existe depuis quelques années une volonté internationale de travailler également à partir de dosimétrie interne (Brochot, 2018). Ceci est notamment dû au fait que la toxicité d'une substance dépend de la concentration de produit actif atteignant les cellules cibles (Bois, 1997). De plus, étant donné que les sources et les niveaux d'exposition changent avec le temps, travailler à partir d'indicateurs internes s'intègre plus facilement au cadre d'étude de l'exposome, notamment durant des périodes sensibles de la vie (Rappaport, 2011).

Biosurveillance

Généralités

La biosurveillance est un dispositif qui permet d'évaluer l'exposition d'une population à des contaminants chimiques par la mesure d'indicateurs biologiques, ou biomarqueurs, dans les liquides et les tissus biologiques comme le sang, l'urine, les cheveux, la salive, les dents ou le lait maternel *etc.* (Dereumeaux et al., 2016b). Les dosages sont principalement réalisés selon des méthodes analytiques (chromatographie en phase gazeuse, en phase liquide, spectrométrie de masse *etc.*) ciblées sur les biomarqueurs d'intérêt. Un biomarqueur est défini comme : « *toute substance, ou son métabolite, qui peut être dosé dans l'organisme et qui peut révéler l'existence d'expositions environnementales, d'effets précoces ou de pathologies proprement dites, ou encore d'une prédisposition génétique* ». Dans le champ de la biosurveillance en santé environnementale, les biomarqueurs les plus utilisés sont ceux qui peuvent témoigner de « *l'existence d'expositions environnementales* » (Dereumeaux et al., 2016b).

La surveillance des expositions est en adéquation avec la philosophie holistique du concept d'exposome car elle permet une mesure directe de l'exposition cumulée aux substances chimiques tout en agrégeant les différentes sources connues ou inconnues de contamination (ex : cosmétiques, poussières, eau de boisson, air intérieur *etc.*) et voies d'exposition (inhalation, orale ou transcutanée) (Rappaport, 2011). Elle complète les autres types d'outils de mesures de l'exposition indirects (questionnaires, matrices emploi-exposition *etc.*) ou externes (dosimètre individuel, mesure environnementale : air, eau, sols *etc.*). Les études de biosurveillance permettent de faire un suivi de nombreuses substances en simultanée, parfois à faibles doses, autant dans un contexte d'exposition chimique consécutif à un accident industriel que dans un contexte non accidentel (contacts répétés avec une ou des substances). Ces études

peuvent également être centrées sur une sous-population selon un état physiologique particulier (ex : les femmes enceintes), une tranche d'âge spécifique (ex : les enfants en bas âge) ou un lieu géographique (ex : une population urbaine). Elles sont réalisées à l'échelle d'une région, d'un pays ou d'un espace géographique plus large. Les études de biosurveillance sont maintenant conduites dans de nombreuses régions du monde, *e.g.*, en Europe, Asie, Australie, Afrique et en Amérique du Nord.

Biomarqueurs d'exposition et pharmacocinétique

Les biomarqueurs d'exposition à une substance ou famille chimique prennent généralement la forme de concentrations mesurées dans les différentes matrices biologiques (Brochot, 2018). Ils reflètent l'exposition interne, c'est-à-dire la part réelle de la dose ayant pénétrée dans l'organisme via les différentes voies d'exposition (Vermeulen et al., 2002). Dès lors qu'une substance pénètre au sein d'un organisme, tel que chez l'humain, celle-ci va subir un ensemble de processus qui vont déterminer son devenir au sein de celui-ci. L'étude de ces processus correspond à la pharmacocinétique d'un composé. Par exemple, le passage d'un composé parent du compartiment sanguin vers un tissu donné va dépendre de la capacité de l'organisme à l'y distribuer. Cette capacité découle de paramètres spécifiques de l'organisme (ex : flux sanguin afférent au tissu, composition du tissu *etc.*) et des propriétés spécifiques du composé (ex : pKa, lipophilie, liaison aux protéines tissulaires *etc.*). Par la même, les processus de métabolisme et d'excrétion (Figure II-5) régissent respectivement les quantités de métabolites formés au sein d'un organe donné et les quantités de composés parents ou de métabolites excrétés dans les différentes matrices biologiques (ex : sang, urine, lait maternel *etc.*). Ainsi, la mesure des biomarqueurs d'exposition est reliée à la pharmacocinétique des substances (Figure II-5).

Cette relation implique que les natures de la matrice biologique prélevée et de la substance recherchée (*i.e.*, composé parent, métabolite) vont varier selon le profil pharmacocinétique du composé parent. Si la demi-vie d'élimination (c'est-à-dire la durée nécessaire pour que la concentration maximale soit divisée de moitié) de ce dernier est faible (*i.e.*, d'un ordre de grandeur d'échelle de temps en heures), le prélèvement de la matrice d'excrétion (ex : urine) sera favorisé par rapport au sang. De plus, si le composé parent non persistant est métabolisé, alors la mesure de biomarqueur d'exposition se fera à partir d'un métabolite final. A l'inverse, si la demi-vie d'élimination du composé parent est grande (*i.e.*, d'un ordre de grandeur d'échelle de temps d'au moins plusieurs jours), le composé parent sera directement mesuré dans le sang.

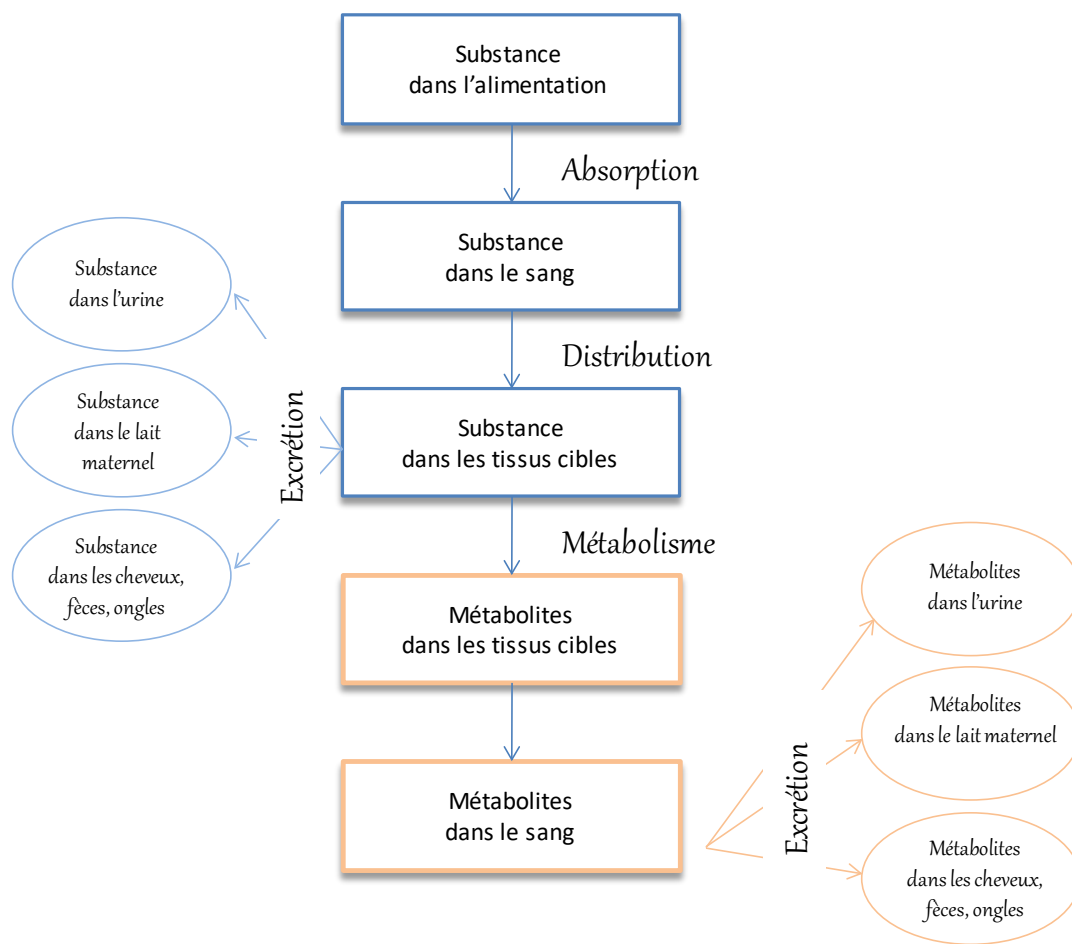


Figure II-5 : Schéma des liens entre une dose d'exposition alimentaire et les substances retrouvées dans les différentes matrices biologiques tel que le sang, les urines, les fèces, le lait, les cheveux, les ongles via les processus pharmacocinétiques
(tiré de Brochot. (2018))

L'interprétation de la valeur du biomarqueur dépendra elle aussi directement de la persistance de la substance dans l'organisme (Brochot, 2018). Les mesures des concentrations de substances non-persistantes renseignent sur les expositions subies les plus récentes et ne donnent pas d'indications sur les expositions de longue durée (Calafat, 2016). Certains composés persistants, dont la demi-vie d'élimination est de l'ordre plusieurs années (ex : les polluants organiques persistants), ont la capacité de s'accumuler au sein des organismes. Cela tend à lisser les variations rapides de l'exposition au niveau des concentrations internes (Clewett et al., 2008). Les concentrations mesurées sont donc représentatives d'une exposition sur plusieurs mois ou années.

Applications des études de biosurveillance dans l'étude des expositions

Les études de biosurveillance présentent plusieurs intérêts en santé environnementale dans l'étude des expositions d'une population.

Si elles sont répétées au cours du temps, les études de biosurveillance offrent la possibilité d'investiguer les variations des niveaux d'imprégnation intra-population à différentes périodes. Par exemple, une étude de biosurveillance peut être conduite en amont puis en aval de la mise en application d'une mesure de santé publique, telle que l'interdiction ou la restriction d'usage d'une substance, afin d'en évaluer son impact (Castaño et al., 2019). De par leur caractère descriptif des doses internes d'une population au cours du temps, ces études représentent un outil dans l'appui aux décisions en matière de santé publique. Dans cette optique, l'initiative européenne Human Biomonitoring for Europe (HBM4EU) vise à déterminer la contribution des expositions chimique à l'exposome externe des citoyens européens et d'en faire le suivi pour mieux appréhender d'éventuels risques de contamination à long terme (Achille et al., 2020). Les membres de ce projet ont notamment écrit une lettre ouverte au vice-président de la Commission Européenne pour souligner le caractère stratégique de ce projet comme soutien aux politiques chimiques européennes vers un objectif de « *zéro pollution* »⁷. Ils invitent ainsi les décideurs à renforcer le développement des études de biosurveillance dans les pays européens pour une « *gestion durable des produits chimiques* ». La biosurveillance a déjà fait preuve de son potentiel d'influence sur l'action publique. Par exemple, la ville de New York a pris des mesures visant une réduction des expositions au mercure et aux pesticides suite à la mise en évidence par une étude de biosurveillance de sous-populations à risque (Kass, 2009). Ces mesures portaient par exemple sur l'interdiction de vente de crèmes contenant du mercure, des campagnes d'informations au public quant à la consommation de poissons gras ou encore la création d'unité d'inspection des ventes.

Il est également possible de compléter les mesures biologiques par la récolte d'informations relatives aux caractéristiques individuelles des individus exposés (ex : état nutritionnel). L'étude de ces facteurs liés aux comportements (ex : hygiène personnelle), consommations (ex : tabagisme), activités ou à l'état de santé (ex : dermatose, insuffisance hépatique ou rénale, ostéoporose *etc.*) permet ensuite d'évaluer s'ils représentent des déterminants de l'exposition à une substance chimique donnée par des études d'association. Par exemple en France, les résultats de la cohorte Esteban ont indiqué qu'une augmentation de l'imprégnation des enfants en bisphénols S et F était liée à l'achat de poissons pré-emballés et le fait d'aérer moins régulièrement son logement (Balicco et al., 2019). Aussi, dès lors que les mesures sont

⁷ Open Letter: Human Biomonitoring as a tool to support Europe's Chemical Strategy for Sustainability (21/08/20)

conduites à l'échelle d'un ensemble d'individus, les études de biosurveillance tiennent intrinsèquement compte des variabilités physiologiques interindividuelles. Puisque la physiologie d'un individu influence directement les processus pharmacocinétiques (ex : sur l'absorption, distribution, métabolisme et élimination d'une substance), ces variations auront une influence sur l'étendue des concentrations internes mesurées.

Limites des études de biosurveillance

Malgré leur intérêt potentiel dans de nombreuses applications, les études de biosurveillance présentent également quelques limites. La première d'entre-elle réside dans le fait qu'utilisé seule, ce type d'étude ne permet pas de renseigner directement sur le niveau de dose externe ni sur la contribution relative d'une source ou d'une voie d'exposition à un contaminant (Clewett et al., 2008). Lorsqu'ils sont associés à un scénario d'exposition, les modèles pharmacocinétiques sont utiles pour tenter de combler ces limites. Ils offrent la possibilité d'estimer une dose externe par dosimétrie inverse à partir de concentrations internes mesurées (Tohon et al., 2018). Par ailleurs, certains biomarqueurs ne sont pas exclusivement spécifiques d'un polluant. Par exemple, les processus biochimiques peuvent entraîner la formation de métabolites communs à deux (ou plus) composés parents issus d'une même famille chimique (Figure II-6). Il devient alors impossible de remonter avec certitude à la substance parente à laquelle un individu a été exposé sur la seule base de l'observation de la présence d'un métabolite urinaire. En effet, sans informations complémentaires, le cas d'une co-exposition aux différents composés parents ne peut être exclus. De nouveau, les modèles pharmacocinétiques peuvent aider à l'interprétation de ces données. Récemment, un modèle PBPK a été utilisé pour caractériser le type de composé parents auxquels une population a été exposée à partir de mesures de biosurveillance faites sur des métabolites non spécifiques des pyrèthrénoïdes (Quindroit et al., 2021).

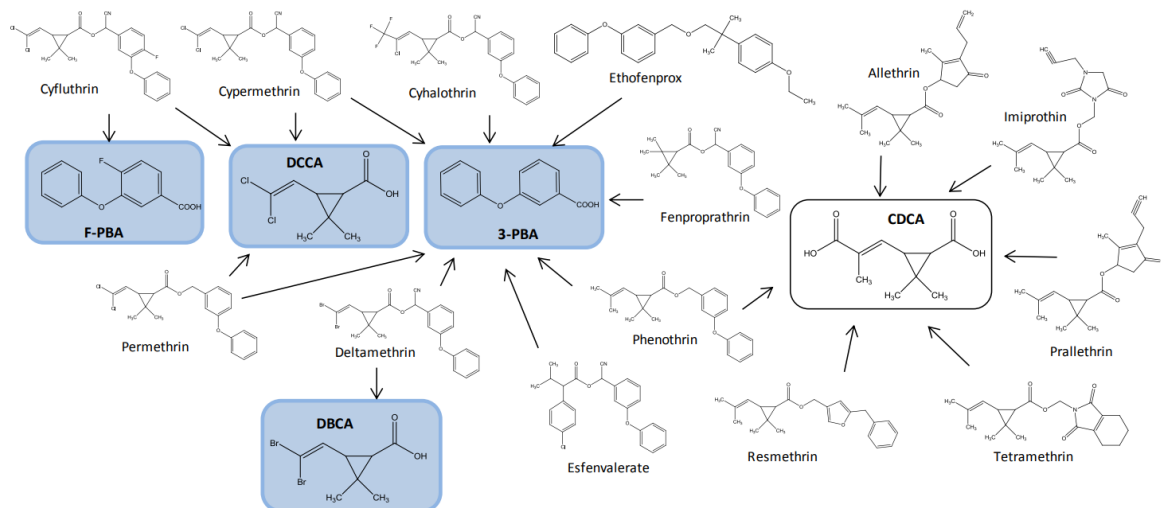


Figure II-6 : Voies métaboliques spécifique et non spécifiques de substances pyréthroïdes

Ces voies font apparaître des métabolites communs dosés en biosurveillance (tiré de Willemin. (2014))

Une autre limite importante tient au niveau de variation intraindividuelle des concentrations internes mesurées pour les substances non persistantes. Ces variations sont consécutives de leur courte demi-vie plasmatique comme du caractère épisodique de certaines expositions externes. De plus, seulement quelques échantillons sont prélevés dans la plupart des études. De telles variations empêchent que les concentrations mesurées soient représentatives d'une exposition prolongée au cours du temps (Brunekreef et al., 1987). Une nouvelle approche basée sur la mise en commun d'échantillons urinaires issues d'un même individu peut contourner le problème d'une variabilité intra-individuelle trop élevée. Cette méthode permet d'estimer une valeur centrale qui sera représentative de l'exposition moyenne au cours de la fenêtre de temps nécessaire aux prélèvements répétés (Vernet et al., 2019). Le nombre d'échantillons dépend alors de la substance d'intérêt (*i.e.*, du coefficient de corrélation intraclasses). Enfin, une alternative aux prélèvements urinaires consiste à utiliser une autre matrice biologique comme marqueur d'imprégnation à partir d'un unique échantillon (ex : cheveux).

La biosurveillance n'est pas adaptée aux agents exerçant des effets locaux (irritants et allergiques) ou aigus consécutifs de pics d'exposition (Dereumeaux et al., 2016b). Aussi, dans le cas d'un composé naturellement présent dans l'organisme (ex : acétone, formaldéhyde, oxyde d'éthylène *etc.*), les études de biosurveillance ne permettent pas d'attribuer la part de concentration interne qui serait dû à une exposition externe (Clewett et al., 2008).

Imprégnations des femmes enceintes

Présentation

Du fait que la grossesse soit identifiée comme une période de sensibilité aux toxiques, plusieurs travaux ont mesuré l'imprégnation des femmes enceintes (Haug et al., 2018; Soechitram et al., 2004) ou des femmes en âge de procréer (De Felip et al., 2015) à divers contaminants environnementaux. Par exemple, dans le cadre de l'enquête nationale américaine sur l'examen de la santé et de la nutrition (*i.e.*, *National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES), l'étude de l'imprégnation d'un échantillon de 54 femmes à 52 substances issues de diverses familles chimiques (ex : phtalates, composés aromatiques polycycliques, pesticides organochlorés *etc.*) a montré que l'ensemble des femmes étaient imprégnées d'au moins 25 substances (Woodruff Tracey J. et al., 2011). De plus, presque la totalité des femmes présentait au moins un composé issu de chacune des familles chimiques (Figure II-7).

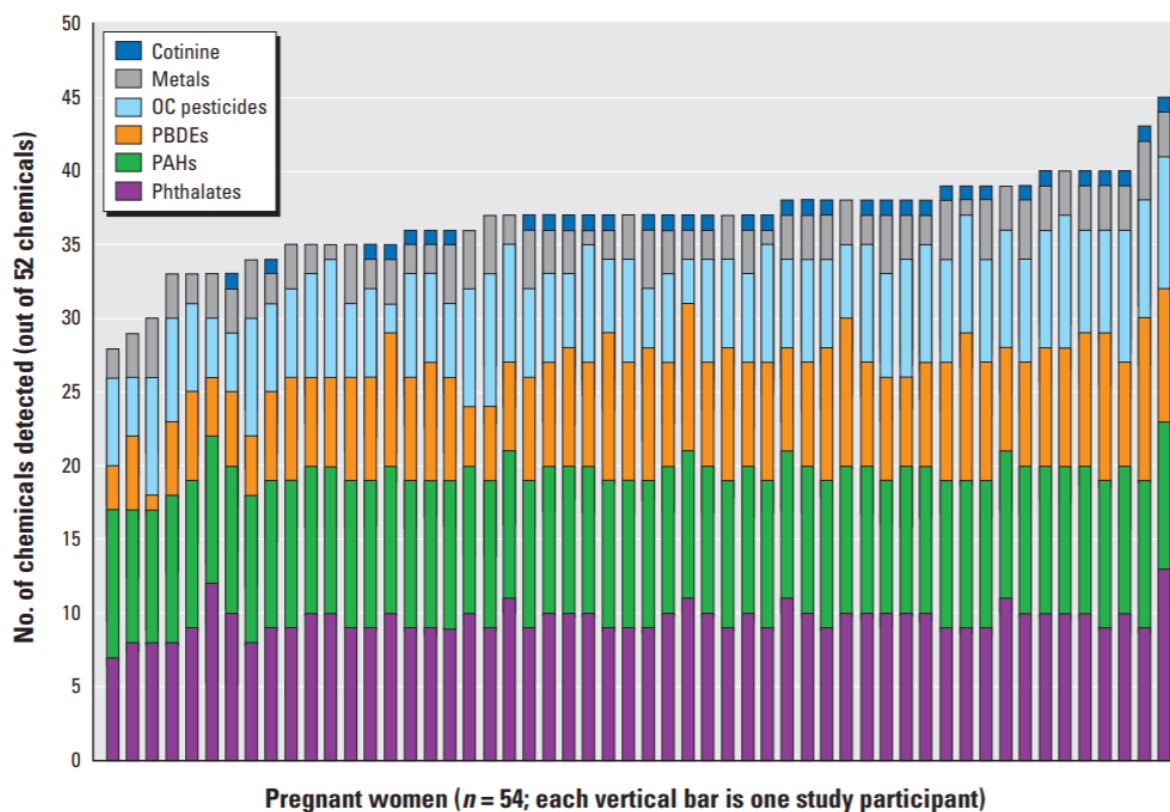


Figure II-7 : Nombre de substances détectées par classe chimique d'un sous-échantillon de femmes enceintes appartenant à la cohorte NHANES aux États-Unis en 2003-2004 (n = 54).

Chaque barre verticale représente une participante à l'étude. La hauteur par couleur représente le nombre de substances par famille chimique. (tiré de Woodruff Tracey J. et al., (2011))

En France, le volet périnatal du programme national de biosurveillance, construit à partir d'un sous-échantillon femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte *Elfe*, a montré que plusieurs substances de synthèse, dont le BPA, certains métabolites de phtalates, des pesticides (principalement des pyréthrinoïdes), des PCB, des dioxines et furanes, des retardateurs de flammes ainsi que des composés perfluorés ont été mesurés à des niveaux de concentrations quantifiables « *chez près de la totalité des femmes enceintes* » en 2011.

Plusieurs types de matrices biologiques sont envisageables pour la mère comme pour le fœtus.

Matrices biologiques maternelles

Le sang et les urines maternelles constituent respectivement les matrices biologiques les plus utilisées dans la surveillance biologique des composés persistants (Choi et al., 2014; Guvenius et al., 2003) et des composés non-persistants (Casas et al., 2011; Katrine Tefre de Renzy-Martin et al., 2014). La mesure directe des composés parent n'est pas toujours possible pour ces derniers, et l'utilisation des métabolites urinaires comme biomarqueurs d'exposition est courant. Ces matrices, peu ou pas invasives, sont faciles à prélever à différents temps de gestation (ex : premier trimestre) comme à l'accouchement ou en période de *postpartum*.

D'autres types de matrices existent, telles que les cheveux ou les ongles des femmes enceintes. Toutefois, des risques de contamination externe sont possibles (Achille et al., 2020). De plus, l'information portant sur l'accumulation potentielle des substances non persistantes au sein de ces matrices reste limitée (Vernet, 2018). Enfin, le placenta est une matrice d'intérêt certain dans l'étude du passage transplacentaire des xénobiotiques (Vizcaino et al., 2014).

Matrices biologiques fœtales

Le sang de cordon ombilical prélevé à terme est une matrice biologique classiquement utilisée pour représenter les expositions prénatales aux xénobiotiques (Antignac et al., 2009; Mazdai et al., 2003). Toutefois, cette matrice ne reflète pas les expositions chroniques aux substances non-persistantes subies avant la naissance (Johns et al., 2015).

Le liquide amniotique présente l'intérêt d'être en contact direct du fœtus. Cependant, l'accès à cette matrice en cours de grossesse requiert une méthode de prélèvement invasive (*i.e.*, une amniocentèse) non sans risque quant à l'issue de grossesse. De plus, le liquide amniotique est constamment renouvelé et les contaminants peuvent être rapidement épurés notamment par diffusion passive à travers le placenta (Seeds, 1980). Enfin, lorsqu'il est prélevé à terme le liquide amniotique peut être contaminé par d'autres éléments biologiques maternels (Wittassek et al., 2009).

Le méconium (*i.e.*, excréments accumulés dans les intestins du fœtus et constituant les premières selles du nouveau-né) est une matrice représentative de l'exposition fœtale aux xénobiotiques depuis le troisième mois de grossesse jusqu'à la naissance (Berton et al., 2014). Aussi, cette matrice biologique est utile pour renseigner les expositions de composés persistants comme non-persistants (Meyer-Monath et al., 2015). Même si son recueil est facile et non invasif, certaines limites existent également. Par exemple, le méconium peut être indisponible au prélèvement s'il est évacué par le fœtus avant la naissance dans le liquide amniotique, ou bien il peut être contaminé par d'autres éléments biologiques (Vernet, 2018).

Enfin, les cheveux et les ongles des nouveau-nés sont un type de matrice susceptibles de représenter les expositions chroniques fœtales (Alves et al., 2014; Appenzeller and Tsatsakis, 2012). Mais, elles souffrent des mêmes limites citées chez la mère.

Pharmacocinétique

Généralités sur la pharmacocinétique

La pharmacocinétique peut être décomposée en quatre étapes ADME : l'absorption dans le système sanguin, la distribution au sein des tissus et organes, le métabolisme qui assure la transformation d'une substance parente en métabolite(s), et l'excrétion soit la sortie du composé en dehors de l'organisme (Brochot et al., 2014). Les termes de pharmacocinétique et toxicocinétique sont interchangeables en fonction de si la substance étudiée est un médicament (à dose thérapeutique) ou un contaminant. Mais, puisque son usage est plus commun, nous utiliserons le terme de pharmacocinétique dans ce manuscrit.

Quelle que soit sa nature, une molécule exogène ou endogène doit atteindre son site d'action pour exercer une activité toxicologique ou pharmacologique. Puisqu'elles sont extérieures à l'organisme, les substances exogènes, ou xénobiotiques, doivent d'abord pénétrer au sein de celui-ci. A l'exception du cas d'un effet localisé au niveau du site exposé (ex : irritation de la peau ou manifestation allergique locale), les xénobiotiques vont d'abord être absorbés dans la circulation sanguine. La quantité de xénobiotique qui atteindra la circulation sanguine dépendra de la dose, de la durée et de la fréquence des expositions, des propriétés physicochimiques des molécules (ex : pKa, lipophilie, vitesse de dissolution, solubilité, affinité aux membranes) et de la nature de leur mode de passage des membranes cellulaires (ex : diffusion passive, transport actif), ainsi que des capacités d'élimination des tissus traversés. L'absorption intervient selon plusieurs voies d'entrée :

- Voie orale : l'absorption a lieu depuis la lumière du tractus digestif et peut intervenir depuis la muqueuse buccale (voie sublinguale), stomacale ou intestinale (duodénum, jéjunum, iléon, gros intestin). Le mécanisme principal d'absorption est la diffusion passive. Il dépend des caractéristiques physicochimiques du xénobiotique (ionisation et lipophilie). Le pH des compartiments du tractus digestif est variable et influencera donc l'état d'ionisation d'un xénobiotique (le pH stomacal est plus faible que celui intestinal). L'absorption est généralement maximale au niveau de l'intestin grêle (surtout pour les bases faibles lipophiles) où la surface est augmentée par des villosités (ainsi que par les microvillosités des entérocytes) et où les vaisseaux sanguins sont abondants. Les entérocytes possèdent des enzymes capables de métaboliser les xénobiotiques qui pénètrent dans leur cytosol. Enfin, certaines substances peuvent être activement absorbées par des protéines transmembranaires spécialisées. A l'exception d'un passage par la voie sublinguale, un composé rejoint le foie *via* la veine porte où il peut subir un premier passage hépatique (si les enzymes spécifiques à son métabolisme sont localisées au niveau du foie), c'est-à-dire un autre processus de métabolisation. La part atteignant la circulation sanguine est appelée la fraction biodisponible.
- Voie intrapulmonaire : l'absorption a lieu depuis le compartiment aérien et concerne des gaz, des produits volatils ou semi-volatils, des fumées, des aérosols et des particules en suspension. L'absorption dépend de la taille des particules. Seules celles dont le radius est faible peuvent atteindre les voies aériennes profondes. Ces particules sont alors rapidement absorbées par diffusion passive en raison d'une surface d'échange importante et d'un débit sanguin élevé. Les particules de tailles moyenne et importante se déposent dans les voies aériennes plus en amont (bronchioles, bronches, trachée, nasopharynx) où elles sont captées par les sécrétions muco-ciliaires avant d'être éliminées par la toux ou ingérées par voie orale. Certaines peuvent tout de même être absorbées à travers l'épithélium pulmonaire.
- Autres voies : voie transdermique, oculaire et parentérale.

La distribution d'une substance s'effectue depuis le compartiment sanguin vers les organes et tissus. Suivant ses caractéristiques physicochimiques, un xénobiotique pourra s'accumuler au sein des tissus jusque dans leurs composantes interstitielle ou intracellulaire, ou pourra résider essentiellement dans le compartiment sanguin. La distribution d'un xénobiotique peut engager différents types de processus allant d'une diffusion à travers des bicouches lipidiques au transport actif par l'intermédiaire de protéines transmembranaires spécifiques. Finalement, la distribution dépend de :

- Le débit de perfusion des organes. Les organes profonds très vascularisés sont exposés à des quantités de matières par unité de temps plus importantes que les organes périphériques.
- La perméabilité membranaire.
- La lipophilie.
- L'état d'ionisation.
- La liaison réversible aux protéines plasmatiques. L'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine principalement assurent un rôle de stockage et de transport des xénobiotiques. Seule la fraction libre est disponible pour se distribuer au sein des organes. Les substances très lipophiles peuvent également être transportées par les lipides sanguins (ex : PCB). Enfin, les xénobiotiques peuvent également se distribuer au sein des cellules sanguines circulantes qui forment là encore un réservoir potentiel.

- L'affinité aux protéines tissulaires. Elle entraîne une distribution variable d'un xénobiotique entre les organes en fonction de leur composition. Aussi, les tissus qui concentrent les acides gras accumulent fortement les composés lipophiles. Ces substances peuvent être remobilisées dans le compartiment sanguin en cas de situations physiologiques particulières liées au métabolisme énergétique d'un individu.

Le métabolisme des xénobiotiques correspond à un ensemble de processus biochimiques qui aboutissent à la biotransformation d'une molécule parent en métabolite(s) généralement plus polaire(s). Ces derniers, plus hydrosoluble(s) que le composé parent, sont alors éliminés plus facilement *via* les urines ou la bile. Ces processus peuvent détoxifier (le(s) métabolite(s) est/sont moins toxique(s)/actif(s) que le composé parent) une substance ou au contraire l'activer (le(s) métabolite(s) est/sont plus toxique(s)/actif(s) que le composé parent). Le site principal du métabolisme des xénobiotiques est le foie suivi dans une moindre mesure par les reins, les poumons ou les intestins (Anzenbacher and Anzenbacherová, 2001).

Il existe essentiellement deux familles de biotransformations, les réactions de fonctionnalisation (oxydation aliphatique, *N*-oxydation, époxydation *etc.*) de phase I et les réactions de conjugaison (glucuroconjugaison, sulfoconjugaison, glutathion conjugaison *etc.*) de phase II (Jancova et al., 2010). Les réactions de phase I sont généralement oxydatives et sont catalysées par les monooxygénases (ex : cytochrome P450) du réticulum endoplasmique et par les oxydoréductases mitochondriales. La centrifugation d'homogénat de tissu permet de recueillir la part microsomale des enzymes de phase I (monooxygénases) comme non-microsomale (oxydoréductases). Les réactions de phase II peuvent avoir lieu à partir d'un composé parent ou d'un métabolite issu d'une réaction de fonctionnalisation. Les enzymes du métabolisme fonctionnent en relation avec des cofacteurs comme des ions métalliques ou des coenzymes tels que les groupements prosthétiques liés aux enzymes par des liaisons covalentes.

Un composé parent peut subir plusieurs biotransformations en série et ainsi être métabolisé en différents métabolites. Une suite de réactions biochimiques s'appelle une voie métabolique. L'importance relative des voies métaboliques entre-elles est dépendante de facteurs physicochimiques, physiologiques et environnementaux. Les capacités enzymatiques sont sous contrôle génétique, entraînant ainsi des variations interindividuelles liées à un polymorphisme génétique. Par exemple au sein d'une population, il pourra exister des sous-groupes de métaboliseurs lents et de métaboliseurs rapides d'un même composé (ex : pour les réactions d'acétylation). L'activité des enzymes du métabolisme peut également être sous l'influence de xénobiotiques simultanément présent dans l'organisme qui exercent une induction ou une

inhibition. Enfin, l'activité enzymatique métabolique est également modulée selon l'origine ethnique, le sexe, l'âge et certains états physiopathologiques (Feghali et al., 2015).

A la suite de l'ensemble de ces processus, les contaminants sont excrétés de l'organisme sous forme de composés parents ou de métabolites. Plusieurs voies participent à l'excrétion des substances telles que la voie rénale, la voie fécale ou la voie pulmonaire *etc.*

- Excrétion rénale : Elle intègre différents processus physiologiques. Les formes libres des substances (c'est-à-dire non liées aux protéines plasmatiques) sont passivement filtrées par les glomérules rénaux à partir du sang artériolaire vers les urines primitives. Des phénomènes de sécrétion et de réabsorption interviennent le long des tubules rénaux entre le sang et les urines. La sécrétion intervient selon une diffusion passive ou selon un transport actif. Les substances liposolubles à caractère acide (non ionisées dans les urines) peuvent être complètement ou partiellement réabsorbées après la filtration glomérulaire. L'élimination rénale est la résultante de ces processus.
- Excrétion fécale : Elle concerne les composés excrétés par la bile (substance parente comme métabolite) mais non réabsorbés ensuite. Certaines substances glucuroconjugués peuvent toutefois être métabolisées par la flore intestinale avant d'être réabsorbés dans le sang.
- Excrétion pulmonaire : Elle implique un mécanisme de diffusion passive et concerne les substances volatiles.
- Autres voies d'excrétion : La salive, la sueur, les larmes, le lait maternel et les phanères (cheveux, poils, ongles, dents) représentent d'autres voies d'élimination.

Généralités sur la modélisation pharmacocinétique

La modélisation PK correspond à la réalisation d'une analyse mathématique visant à estimer quantitativement des paramètres qui décrivent les processus pharmacocinétiques d'un xénobiotique à partir de son profil pharmacocinétique. Ce dernier correspond à l'évolution de la concentration d'un xénobiotique dans un fluide ou un tissu de l'organisme en fonction du temps (Figure II-8).

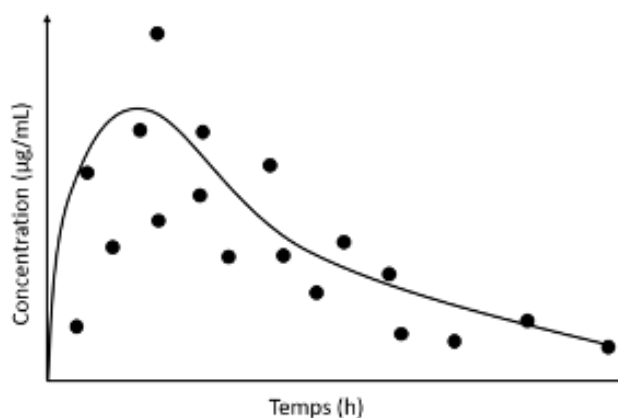


Figure II-8 : Exemple d'un profil pharmacocinétique bicompartimental après une exposition orale à un xénobiotique

Les paramètres dépendent de la structure du modèle choisi pour décrire l'organisme. Les familles de paramètres à estimer peuvent être classés selon les types de processus présentés précédemment :

Les paramètres d'absorption visent à décrire la quantité ainsi que la vitesse à laquelle un xénobiotique pénètre dans le système sanguin (ex : biodisponibilité, constante de vitesse *etc.*). Les paramètres de distribution renseignent sur l'importance de la dispersion d'un composé dans les tissus et organes (ex : volume de distribution, coefficient de partage *etc.*). Enfin, les paramètres d'élimination indiquent par quel processus majoritaire une substance est éliminée et à quelle quantité et vitesse cela intervient (ex : clairance, temps de demi-vie plasmatique *etc.*). Les paramètres comptant pour le métabolisme sont assimilés à cette dernière catégorie car il s'agit de processus qui font disparaître le composé parent de l'organisme (ex : clairance métabolique).

Il existe différents types de modélisation pharmacocinétique répondant à des objectifs distincts.

Les analyses non compartimentales (NCA) sont la forme la plus simple de traitements des données en pharmacocinétique. Elles sont réalisées en majeure partie par l'industrie pharmaceutique afin de décrire les valeurs de paramètres pharmacocinétiques d'une étude expérimentale préclinique ou clinique, c'est-à-dire une étude contrôlée en termes de dose administrée et de temps de prélèvement. Les résultats calculés sont purement descriptifs et permettent d'obtenir de premières informations sur la nature de la pharmacocinétique d'une substance (ex : ordre de la cinétique, linéarité de la pharmacocinétique en fonction de la dose, demi-vie d'élimination, concentration maximale, clairance totale *etc.*). L'exposition, ou aire sous la courbe (AUC), est traditionnellement calculée lors de cette étape par la méthode des trapèzes. Les NCA sont également utiles pour fournir des valeurs initiales aux paramètres lors des analyses compartimentales.

L'approche de modélisation compartimentale correspond à une représentation simplifiée de l'organisme étudié selon des compartiments reliés entre-eux et par lesquels interviennent des transferts de matières selon des lois mathématiques d'action de masse. L'écriture mathématique du modèle est assurée par des équations différentielles, ou plus rarement par leurs solutions analytiques pour les modèles les plus simples.

Classiquement, par analyse compartimentale individuelle (comme populationnelle), on fait référence à une méthode d'analyse *a posteriori*, c'est-à-dire que les paramètres

pharmacocinétiques sont estimés par régression non-linéaire à partir des données de concentrations observées à plusieurs temps par l'intermédiaire d'un algorithme. Pour une même molécule, l'estimation des paramètres pharmacocinétiques pourra donc être variable selon le jeu de données utilisé. La structure de ces modèles est choisie par une méthode dite « *stepwise* », ou pas-à-pas, par comparaison des résultats d'une fonction objective et de l'ajustement aux données après chaque type de paramétrage testé. La structure du « *meilleur* » modèle est ainsi conditionnée par les données observées. Ces modèles comprennent en général peu de compartiments qui n'ont pas de correspondance avec des parties identifiables de l'organisme (Figure II-9). L'approche compartimentale de population consiste à ajouter un modèle statistique pour décrire les variations de la valeur des paramètres dans la population étudiée sans augmenter le nombre de prélèvements nécessaire. Dans cette approche, le fait d'estimer en une seule étape des paramètres de structure (*i.e.*, effets fixes) et des paramètres de variabilités interindividuelle et résiduelle (*i.e.*, effets aléatoires) nécessitent d'utiliser des méthodes de régression non-linéaires à effets mixtes.

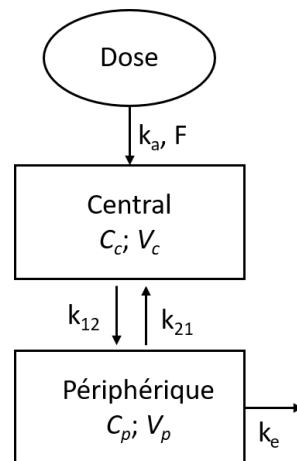


Figure II-9 : Schéma d'un modèle pharmacocinétique bicompartimental

Les paramètres du modèle sont la constante d'absorption (k_a), la biodisponibilité (F), les volumes des compartiments central et périphérique (V_c et V_p), les constantes de transfert entre les deux compartiments (k_{12} et k_{21}) et la constante d'élimination (k_e).

A l'inverse des modèles compartimentaux simples, les modèles PBPK sont initialement construits selon une approche *a priori* (Figure II-10). Un compartiment n'est plus défini grâce aux données observées, mais sera basé sur la représentation physiologique d'un organe, d'un groupe d'organes ou de tissus dont les comportements cinétiques seront similaires (Bois and Brochot, 2016). La structure globale qui lie les compartiments entre eux est basée sur l'anatomie (flux sanguins, flux lymphatiques, diffusion *etc.*). La modélisation PBPK se base également sur les connaissances des propriétés physico-chimiques des composés concernant leurs interactions

avec les tissus ainsi que sur la biochimie pour le métabolisme (Bois and Brochot, 2016). Un modèle sera alors capable de simuler un profil pharmacocinétique sans l'intermédiaire de données concentration-temps observées. Une fois qu'il est construit *a priori*, un ou plusieurs paramètres du modèle pourront tout de même être ajustés à partir de données expérimentales par des méthodes inférentielles de statistique bayésienne (Figure II-10).

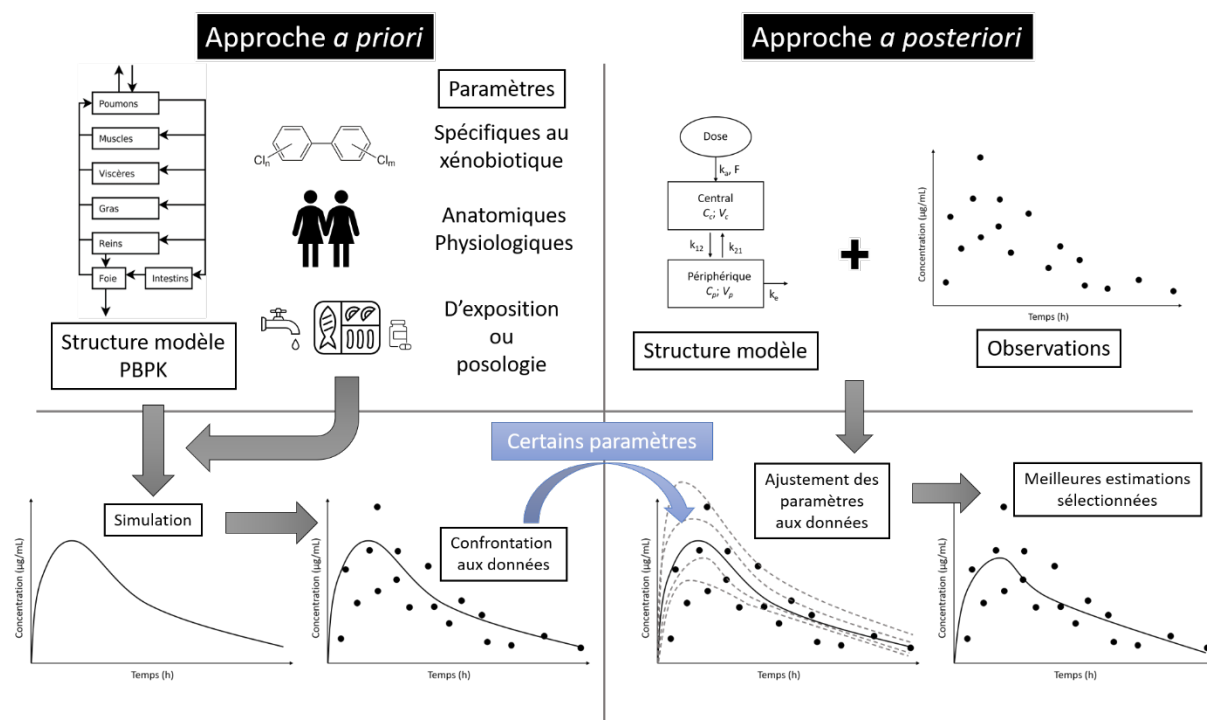


Figure II-10 : Comparaison des approches pharmacocinétiques a posteriori et a priori
(adapté de Chasseloup. (2017))

Modélisation pharmacocinétique à base physiologique

Structure d'un modèle PBPK

La structure d'un modèle PBPK représente l'anatomie d'un organisme entier selon une série de compartiments reliés entre eux par des flux. Chaque compartiment représente une structure anatomique définie (ex : organe, tissu ou groupes d'organes *etc.*) et les flux représentent le système circulatoire. Bien que la structure d'un modèle PBPK puisse être complexe, une approche parcimonieuse de la part du modélisateur n'invitera pas non plus à individualiser systématiquement chaque organe ou tissu. Des modèles aussi détaillés ne seraient pas utiles dans la plupart des cas et nécessiteraient un effort important de par la complexité de leur paramétrage (Bois, 1997). Ainsi, le corps est souvent représenté par un nombre réduit de compartiments homogènes (Figure II-11) ayant le même rapport entre perfusion sanguine et

volume (Fiserova-Bergerova, 1995), c'est-à-dire qu'on suppose que les organes et tissus réunis au sein d'un même compartiment vont avoir un comportement cinétique semblable, soit le même profil pharmacocinétique. A l'inverse, certaines situations justifient qu'un organe soit représenté par un compartiment individuel, s'il s'agit par exemple pour le xénobiotique considéré d'un site d'absorption, de stockage, de métabolisme, d'excrétion ou de toxicité (Bois and Paxman, 1992; Habka et al., 2010).

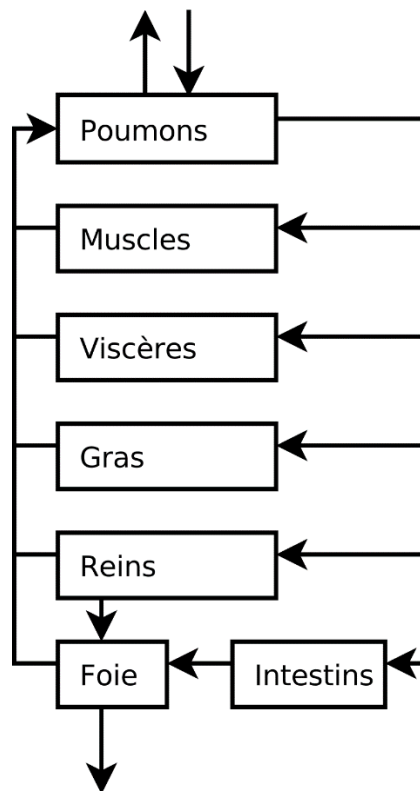


Figure II-11 : Schéma d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique à 7 compartiments

Mise en équation d'un modèle PBPK

Une fois la structure choisie, le modèle se traduit en équations différentielles qui vont décrire la cinétique de la quantité d'un xénobiotique dans chaque compartiment.

La modélisation de l'absorption repose sur la représentation structurelle du site d'administration et du paramétrage spécifique qui en découle. La complexité est variable d'un modèle à l'autre. Par exemple, dans le cas le plus simple, l'absorption par voie orale est paramétrée par une constante de vitesse d'ordre 1 entre l'intestin et le compartiment hépatique. Cette structure correspond aux hypothèses sous-jacentes d'un tractus gastro-intestinal modélisé par un compartiment homogène et d'une circulation porte hépatique intégrée au foie. Toujours dans le cadre de l'exemple de la voie orale, certains modèles décrivent des mécanismes plus

complexes qu'une simple absorption linéaire. Notamment, le modèle ACAT décompose le tractus gastro-intestinal par segments, et tient compte de processus physicochimiques (ex : vitesse de dissolution, solubilité *etc.*) et physiologiques (ex : transport actif, métabolisme, transit, *etc.*) avancés (Agoram et al., 2001).

La distribution d'une substance dans un organe peut être limitée soit par sa perfusion sanguine, soit par sa perméabilité tissulaire (Figure II-12) (Gerlowski and Jain, 1983). Le premier cas suppose que la distribution est instantanée et uniforme dans le volume total du compartiment. Les échanges de produit entre le tissu et le sang sont basés sur l'hypothèse que sa concentration dans le sang veineux à la sortie du tissu est à l'équilibre avec celle dans le tissu. Ce type d'échange concerne en premier lieu les substances lipophiles de faible poids moléculaire et distribuée passivement. La forme de base de l'équation pour un compartiment dit « *perfusion-limité* » est :

$$\frac{dQ_x}{dt} = F_x \times \left(C_{art} - \frac{C_x}{P_{x:sang}} \right)$$

où Q_x est la quantité de produit dans le compartiment x ; F_x , le flux sanguin à travers le compartiment x ; C_{art} , la concentration de produit dans le sang artériel ; et $P_{x:sang}$, le coefficient de partage entre le tissu x et le sang. Ce dernier paramètre est défini comme le rapport de la concentration dans le compartiment x sur celle du sang, à l'équilibre. Dans le cas d'une limitation par la diffusion, la distribution de la molécule est dépendante de la perméabilité de l'organe. Ce dernier est alors divisé en deux sous-compartiments qui correspondent à l'espace extracellulaire comptant pour la vascularisation du tissu et un espace tissulaire. Les équations générales de ces deux sous-compartiments sont :

$$\frac{dQ_{sangx}}{dt} = F_x \times (C_{art} - C_{sangx}) - K_{sangx:x} \times \left(C_{sangx} - \frac{C_x}{P_{x:sang}} \right)$$

$$\frac{dQ_x}{dt} = K_{sangx:x} \times \left(C_{sangx} - \frac{C_x}{P_{x:sang}} \right)$$

où $K_{sangx:x}$ correspond au coefficient de diffusion du produit entre l'espace vasculaire du tissu et l'espace tissulaire profond. Ce paramètre peut être intégré sous la forme d'une clairance, du produit d'une perméabilité par la surface d'échange ou bien encore du produit d'une constante de premier ordre par le volume du tissu. L'échange entre les deux sous-compartiments peut également correspondre à un transport actif dont le mécanisme est saturable à doses élevées. Dans ce cas, le transfert pourra être paramétré par des paramètres michaeliens (V_{max}

représentant la vitesse maximale de transport, K_m représentant l'affinité entre le substrat et le transporteur).

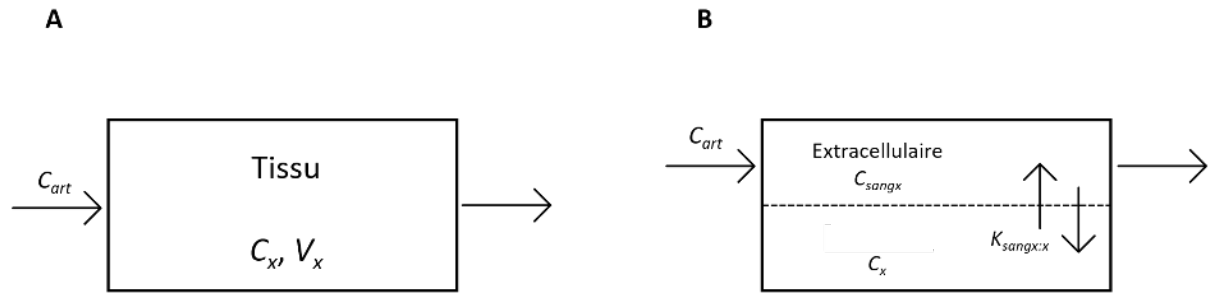


Figure II-12 : Représentation de la distribution d'un xénobiotique dans un organe à perfusion limitée (A) et un organe à diffusion limitée (B).

Si un compartiment est un site d'excrétion ou de métabolisme, son équation de balance des masses intégrera la disparition d'une certaine quantité de substance en fonction du temps. Ce processus est caractérisé par la clairance de l'organe, soit sa capacité à épurer le sang d'une substance donnée par unité de temps (Wilkinson, 1987). Ces processus d'élimination d'une substance parente peuvent être paramétrés par une constante de premier ordre (qui sera multipliée à la quantité de matière dans le compartiment dans l'équation de masse balance) ou par une clairance (qui sera multipliée à la concentration dans le compartiment dans l'équation de masse balance).

Concernant le métabolisme, lorsque la clairance est considérée indépendamment des facteurs physiologiques influant sur la clairance globale de l'organe (ex : perfusion sanguine), on parle de clairance intrinsèque. En cas de processus enzymatiques saturables, le modélisateur peut également employer des paramètres michaeliens. Ce type de paramétrage est fonction de la connaissance du mécanisme sous-jacent (ex : enzyme(s) impliquée(s), expression enzymatique au sein d'un organe, *etc.*) et de la disponibilité d'informations quantitatives (ex : fractions métaboliques, expérimentation *in vitro* : type cellulaire utilisé, *etc.*).

De son côté, l'excrétion rénale pourra être décomposée en trois phases : la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaire. Si ces deux dernières font intervenir des transporteurs actifs, le modélisateur pourra là encore utiliser des paramètres michaeliens.

Enfin, la concentration dans le sang veineux correspond à la somme des concentrations de produit quittant chaque organe pondéré par le débit cardiaque (F_{car}) :

$$C_{ven} = \sum_x F_x C_x \times \frac{1}{F_{car}}$$

Paramétrisation du modèle

Une fois les équations posées, il est nécessaire de renseigner des valeurs numériques aux paramètres afin de pouvoir réaliser des simulations. C'est ce qu'on appelle la phase de paramétrisation du modèle. Trois familles de paramètres peuvent être distinguées dans les modèles PBPK :

- Les paramètres anatomiques et physiologiques qui sont indépendants du produit considéré : volumes des tissus et organes, flux sanguins, débit de filtration glomérulaire, taux de ventilation pulmonaire, temps de transits intestinaux, composition des tissus *etc.*
- Les paramètres spécifiques du xénobiotique : constantes de diffusion, LogP, pKa, coefficients de partage *etc.*
- Les paramètres relatifs aux expositions nécessaires à la conduite d'une simulation : doses, durées, fréquences d'expositions *etc.*

Une méthode idéale consisterait à faire des mesures individu par individu de l'ensemble des paramètres anatomo-physiologiques intégrés au modèle. Cependant, seuls quelques paramètres démographiques sont typiquement mesurés dans une étude. Il s'agit souvent de la masse corporelle, de l'âge, du sexe et parfois de la taille. Le modélisateur pourra alors calculer des valeurs pour les paramètres physiologiques à partir de relations entre paramètres démographiques et physiologiques (Kuepfer et al., 2016). Par exemple, les volumes des organes et des tissus pourront être calculés en fonction du poids corporel mesuré dans une étude. Ces relations permettront de rendre compte des corrélations physiologiques entre les paramètres du modèle. D'autres références compilent des distributions de valeurs physiologiques standards telles que le débit cardiaque adulte par genre et par tranche d'âge (Valentin, 2002). A nouveau, le modélisateur pourra mettre à l'échelle les valeurs de paramètres physiologiques spécifiques à partir des valeurs standards (ex : les flux sanguins arrivant aux organes à partir du débit cardiaque). Enfin, les modèles simulant une partie ou l'ensemble de la vie utilisent des fonctions déterministes faisant varier les paramètres physiologiques suivant l'âge des individus (Beaudouin et al., 2010). Les paramètres anatomophysiologiques dépendent également du sexe et de l'origine ethnique dans les modèles.

La paramétrisation des paramètres spécifiques à un xénobiotique est plus complexe. Diverses approches sont possibles pour les estimer. En pratique, de nombreux critères vont influencer le choix du modélisateur parmi l'une d'entre elle (ex : considérations éthiques, financières ou techniques). D'un point de vue prédictif chacune présente des avantages et des inconvénients.

Les expérimentations *in vivo* animales représentent le moyen le plus répandu pour caractériser la pharmacocinétique d'une substance chimique et y associer le développement d'un modèle

(Brochot, 2018). Les données animales intègrent l'ensemble des processus physiologiques influant sur la pharmacocinétique. Si l'homme est l'espèce d'intérêt, les estimations de paramètres à partir de données animales peuvent être transposables à l'aide de relations allométriques. Pour autant, les différences d'équipements enzymatiques ou la non-correspondance anatomo-physiologique peuvent compliquer ces mises à l'échelles (Gillette, 1971).

Les modèles relation structure-propriété (QSPR) sont utiles pour prédire rapidement et à faible coût certains paramètres non observables. Ils englobent sous cette appellation diverses modèles statistiques de régression ou de classification corrélant la structure d'une molécule (ex : descripteurs topologiques, électroniques, géométriques *etc.*) à ses propriétés physicochimiques (Price and Krishnan, 2011). Un modèle sera développé à partir d'un groupe de substance pour lesquelles une propriété a été mesurée expérimentalement. Il pourra ensuite être utilisé pour prédire cette même propriété pour une nouvelle substance si elle appartient au domaine de validité du modèle. Dans le cadre de l'utilisation d'une valeur de paramètre estimée par QSPR dans un modèle PBPK, il faut par conséquent ne pas perdre de vue que la robustesse de l'estimation sera dépendante de la nature (*i.e.*, la qualité) des données utilisées. Plusieurs modèles ont notamment été développés pour prédire l'affinité d'une molécule pour les tissus biologiques à partir de sa lipophilie et de la composition des tissus (Bessemis et al., 2014). Pour d'autres applications en PBPK, la quantité de données nécessaires au développement des modèles QSPR peut réduire la possibilité de pouvoir y recourir.

L'approche expérimentale *in vitro* offre la possibilité de se focaliser sur l'estimation d'un processus pharmacocinétique particulier. Il s'agit d'un ensemble de tests effectués sur des systèmes cellulaires (ex : cellules, fractions cellulaires, microcoupes de tissu) représentatifs d'une espèce d'intérêt (ex : on favorisera l'emploi de cellules humaines si l'espèce d'intérêt est l'homme). Cependant, ces systèmes simplifient la réalité biologique et les valeurs estimées sont hautement dépendantes de celui-ci. De nouvelles approches se développent pour tenter de pallier ces limites telles que l'utilisation de cellules non issues de souches cancéreuses (Huang et al., 2016), l'intégration de contraintes mécaniques (Estrada et al., 2011), ou encore le développement de systèmes microfluidiques (Wu et al., 2020). Il est également possible d'avoir recours à des organes isolés (Forestier et al., 2001). Certaines lignées cellulaires sont couramment utilisées dans l'estimation d'un processus pharmacocinétique. Par exemple, la lignée cellulaire CaCo-2 est utilisée pour prédire l'absorption intestinale car elle présente des similitudes morphologiques et fonctionnelles des entérocytes (Biganzoli et al., 1999). Les

hépatocytes ou fractions hépatocytaires sont largement utilisés dans l'estimation de clairance intrinsèque métabolique par la mesure de la déplétion d'un composé à partir du système *in vitro* (Jones and Houston, 2004).

Lorsque des profils pharmacocinétiques sont disponibles, il devient possible d'estimer des paramètres pharmacocinétiques par ajustement d'un modèle aux données. Le modélisateur pourra estimer le(s) paramètre(s) inconnu(s) par ajustement visuel, c'est-à-dire qu'il lui/leur assignera une/des valeur(s) permettant une concordance entre les données temps-concentration observées et les prédictions du modèle (Brochot et al., 2014). Enfin, les modèles PBPK peuvent également être calibrés suivant une approche bayésienne. Elle consiste en une mise à jour des distributions de probabilités assignées aux paramètres *a priori* à partir des nouvelles données temps-concentration pour obtenir des distributions de probabilités *a posteriori* incluant l'information contenue dans les nouvelles données (Bois et al., 2010).

Évaluation du modèle

Une étape d'évaluation d'un modèle PBPK est nécessaire afin de démontrer objectivement sa fiabilité et sa pertinence en vue de son application (Brochot, 2018). Afin de promouvoir un cadre commun de développement des modèles et de faciliter leur usage, plusieurs travaux ont proposé des règles d'harmonisation ou de bonnes pratiques en évaluation de risque (Chiu et al., 2007; IPCS, 2010; Loizou et al., 2008; McLanahan et al., 2012; Tan et al., 2020) et pour l'industrie pharmaceutique (EMA, 2018). Puisque les modèles PBPK sont complexes, la confiance attribuée à un travail de modélisation PBPK sera d'autant plus importante que la transparence sur le code (*i.e.*, les équations mathématiques) et les sources de paramétrisation du modèle sera grande (Clewell et al., 2008).

L'approche classique d'évaluation d'un modèle PBPK consiste d'abord à inspecter visuellement des graphiques de profils de temps concentrations prédits par le modèle superposés aux données observées (Chiu et al., 2007). Si possible, cette approche doit être appliquée sur plusieurs jeux de données dont les conditions empiriques sont différentes (ex : dose, voie d'administration *etc.*). Plus un profil prédit sera adéquat pour décrire les concentrations observées (*i.e.*, forme du profil qui tient compte des pics et des variations de concentrations), plus la confiance attribuée à la structure du modèle ainsi qu'aux paramètres sera grande. Cependant, puisqu'elle implique de disposer de concentrations internes mesurées, cette approche est rarement applicable pour évaluer les prédictions au sein des tissus et des organes chez l'homme. Elle se limite souvent à l'évaluation des prédictions du modèle au niveau du compartiment sanguin. De la même manière, un modèle sera rarement évalué dans

sa globalité (ex : l'ensemble des voies d'administration peuvent être testées) en raison de la limite des données disponibles.

Toutefois, l'étape d'évaluation ne se limite pas à la confrontation des prédictions d'un modèle aux observations. En effet, un modèle doit respecter une certaine cohérence avec la réalité biologique au niveau de sa structure (ex : la liaison des compartiments par les flux sanguins doit respecter l'anatomie de l'espèce représentée) et sur les valeurs implémentées pour les paramètres (ex : la valeur du paramètre de débit cardiaque ne peut dépasser l'ordre de grandeur des valeurs mesurées usuellement). Le modélisateur doit également s'assurer de la justesse des équations mathématiques, notamment par une étape de vérification de la bonne conservation des bilans massiques et des flux sanguins.

Dans les modèles représentant un système biologique, les paramètres sont toujours estimés avec une variance associée qui peut être consécutive des variations naturelles et des erreurs de mesures ou de modélisation (Chiu et al., 2007). Ainsi, lorsqu'un modèle PBPK est comparé à différents jeux de données observés, une paramétrisation donnée du modèle pourra dans certains cas être difficilement capable de prédire correctement la variabilité sur les données. Par exemple, dans le cas où un modèle est construit pour une molécule dont une voie métabolique est saturable, le modèle devra être capable de reproduire la cinétique de celui-ci à faible et à forte doses. L'évaluation d'un modèle pourra alors être complétée par des analyses statistiques plus complexes telles que les simulations de Monte-Carlo ou encore une analyse de sensibilité.

Les analyses de sensibilité permettent de faire une évaluation de la manière dont les paramètres d'entrée influencent une sortie d'un modèle (Saltelli et al., 2008). Elles consistent en la détermination quantitative ou qualitative de la part de variance de la variable de sortie attribuée aux différents paramètres d'entrée (Campolongo and Saltelli, 1997; Patil and Frey, 2004). Les analyses de sensibilité peuvent être de deux types : local et global.

Les analyses locales permettent de comparer l'ampleur des changements d'une sortie d'un modèle consécutivement à la variation d'un paramètre d'entrée dans une gamme de fluctuation définie. Cette opération est répétée sur chaque paramètre d'entrée à tester alors que l'ensemble des autres paramètres d'entrée restent constants (*via* le calcul des dérivées partielles de la sortie en fonction de chaque paramètre). Les résultats sont fournis sous la forme de ratios de sensibilité (*i.e.*, construit comme le ratio de la variation du paramètre de sortie sur celle du paramètre d'entrée) qui renseignent sur la relation des variabilités entre les paramètres considérés (Simmons et al., 2002). Par exemple, un ratio supérieur à 1 sera interprété comme une

amplification par le modèle de l'erreur d'un paramètre d'entrée sur la variable de sortie (Allen et al., 1996). Cependant les analyses de sensibilité locales ne tiennent pas compte des corrélations entre les paramètres et peuvent ainsi surestimer l'impact réel des changements dans les paramètres individuels. De plus, cette méthode suppose que le modèle soit linéaire et les résultats sont dépendants des valeurs nominales choisies.

Une analyse de sensibilité globale est indépendante de la structure du modèle et présente l'avantage que les paramètres d'entrée varient simultanément. Elle se base sur la décomposition de la variance de la variable de sortie. Une analyse globale aboutit au calcul de deux indices : l'indice de premier ordre, ou effet principal, qui représente la contribution de la variance d'un paramètre à la variance totale de la sortie, et l'indice d'ordre total qui représente le résultat de l'effet principal du paramètre et de ses interactions avec les autres paramètres (Confalonieri et al., 2010). Deux paramètres sont considérés en interaction si l'effet total sur la sortie n'est pas égal à la somme de leurs effets de premier ordre.

Prise en compte de la variabilité et de l'incertitude dans les modèles PBPK

Les modèles PBPK sont classiquement paramétrés par des valeurs centrales. Afin de ne pas aboutir à des prédictions dont la précision serait abusive, le modélisateur doit faire l'étude de la dispersion autour de celles-ci. En effet, les modèles PBPK dépendent d'un grand nombre de paramètres physiologiques et biochimiques dont l'aléas va se transmettre aux estimations des doses tissulaires, et de là aux estimations de risque finales (Woodruff and Bois, 1993). Deux sources d'aléas sont concernées : la variabilité et l'incertitude. La première correspond à la variation naturelle autour d'un phénomène (ex : variation de la taille entre les individus, polymorphisme génétique, *etc.*). Elle est donc irréductible et inévitable. La seconde se réfère au degré de précision de la connaissance d'un phénomène (ex : des erreurs interférant sur une mesure du phénomène). Elle peut être réduite par de nouvelles expériences, par une meilleure compréhension biologique ou par de meilleurs modèles. Bien que l'incertitude et la variabilité soient différentes, leurs effets sont confondus ou peuvent s'aggraver (Bois et al., 2010).

Les simulations de Monte-Carlo permettent de simuler la variabilité et l'incertitude autour des valeurs de paramètres afin de quantifier l'impact de leur propagation sur les sorties prédites (Huizer et al., 2012). L'hypothèse de base des simulations de Monte-Carlo est que le caractère aléatoire des variables d'état du modèle (ex : la quantité de substance dans le sang) est simplement dû au caractère aléatoire des valeurs des paramètres du modèle (Bois et al., 2010). En premier lieu, le modélisateur définit des distributions statistiques pour les paramètres supposés varier aléatoirement. Ensuite, les simulations Monte-Carlo consistent à l'exécution

itérative du modèle avec des valeurs d'entrée échantillonnées suivant les distributions définies *a priori* quant aux paramètres concernés.

Cette approche stochastique de prédiction de la variabilité et de l'incertitude permet de raisonner à partir des sorties sous forme de distribution de cinétiques et ainsi d'explorer l'espace de comportement d'un modèle. Les modèles PBPK permettent alors de tenir compte de la dimension probabiliste dans la quantification de l'exposition pour les évaluations quantitatives des risques sanitaires. Par exemple, cette approche peut être mise en œuvre pour évaluer l'impact d'un niveau de variations observées concernant des paramètres dans une population sensible sur l'augmentation d'un risque lié à l'exposition à une substance (Clewell and Andersen, 1996), ou créer des populations virtuelles à partir de données démographiques (Ring et al., 2017). L'OMS recommande l'application des simulations de Monte-Carlo pour l'application de la modélisation PBPK dans le cadre de l'évaluation du risque (IPCS, 2010).

Par ailleurs, le fait que l'incertitude soit toujours présente sur une mesure empêche une évaluation précise de la variabilité. Seule une approche *a posteriori* de prédictions de l'aléa sera capable de dissocier en partie l'incertitude de la variabilité (Bois et al., 2010).

Si l'on s'est ici intéressé à la simulation de la variabilité et de l'incertitude autour des valeurs centrales des paramètres, les modèles PBPK sont également génériques dans le sens où les valeurs de paramètres spécifiques au système ou à la substance peuvent être changées (Dallmann et al., 2018). De nombreux modèles ont été construits pour des populations spéciales *via* l'intégration de valeurs de paramètres physiologiques spécifiques aux nouveau-nés (Michelet et al., 2017), aux enfants (Edginton and Ritter, 2009), aux personnes âgées (Schlender et al., 2016) ou aux individus souffrant d'une atteinte particulière (Li et al., 2012). Plus encore, les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie de la femme enceinte et de son fœtus (pPBPK) permettent de simuler les expositions internes d'un xénobiotique dans différents organes au cours de la grossesse (Krishnan and Chebekoue, 2017).

Processus pharmacocinétiques durant la grossesse

Outre le développement de l'embryon puis du fœtus, la gestation est aussi une période d'évolution anatomique, physiologique et métabolique du corps maternel (Abduljalil et al., 2012). Ces changements (Tableau II-2) impliquent de nombreux systèmes (ex : cardiovasculaire, endocrine, rénal, respiratoire *etc.*) et se produisent souvent dès le premier trimestre pour atteindre une phase stationnaire aux trimestres suivants (Gollen, 2015). Leurs mécanismes causaux sont mal connus, mais la plupart sont supposés être régulés par les

hormones de grossesse (Ke, 2013). Ces phénomènes peuvent modifier les processus pharmacocinétiques d'un xénobiotique et pourront donc avoir une influence non négligeable sur ses niveaux d'expositions internes chez la mère et le fœtus tout au long de la grossesse. Dans cette section nous présentons une série de ces changements suivant les processus pharmacocinétiques sur lesquels ils sont susceptibles d'avoir un impact.

Tableau II-2 : Exemple de changements physiologiques qui affectent les processus pharmacocinétiques maternels pendant la grossesse

Adapté de Kazma et al., (2020)

Changement physiologique	Conséquence sur la pharmacocinétique maternelle
Nausée et vomissements	Diminution de l'absorption par voie orale
Diminution motilité intestinale	Retard de l'absorption par voie orale
Prise de poids corporel	Augmentation du volume de distribution
Croissance du volume de tissu adipeux	Augmentation du volume de distribution des substances lipophiles
Croissance du volume d'eau totale	Augmentation du volume de distribution des substances hydrophiles
Croissance du volume plasmatique	Augmentation du volume de distribution
Décroissance de la concentration d'albumine sérique	Augmentation de la fraction libre des substances très liées
Variations de l'activité des enzymes du foie	Possible induction ou inhibition du métabolisme des xénobiotiques
Croissance du flux sanguin rénal	Augmentation de la clairance des substances inchangées
Croissance du débit de filtration glomérulaire	Augmentation de la clairance des substances inchangées

Absorption

Les affections dont la prévalence est augmentée durant la grossesse (ex : vomissement, constipation, augmentation du pH stomacal associé aux reflux gastro-œsophagien) peuvent diminuer l'absorption d'un xénobiotique par voie orale. Cela se traduit par une diminution de la concentration maximale, d'une augmentation du temps nécessaire à atteindre cette dernière et d'une diminution de l'exposition (Koren, 2011).

Certains auteurs ne soutiennent pas l'hypothèse d'une modification de la motilité intestinale (Abduljalil et al., 2012) ou du pH gastrique (O'Sullivan and Bullingham, 1984) au cours de la grossesse. A l'inverse, d'autres ont observé une augmentation du temps de transit dans l'intestin grêle de 30%, 65% puis 80% respectivement au premier, second et troisième trimestres (Lawson et al., 1985) ainsi que d'une augmentation du pH gastrique consécutive d'une

diminution de la sécrétion acide (Feghali et al., 2015). La comparaison du temps du pic plasmatique observé entre des profils pharmacocinétiques de femmes enceintes et de femmes non-enceintes après administration orale suggère que la vitesse d'absorption n'est pas modifiée pour certaines substances ((Unadkat et al., 2007) pour l'indinavir ; (Hebert et al., 2008) pour midazolam et digoxine ; (Bryson et al., 2008) pour nelfinavir) alors qu'elle l'est dans d'autres cas (Best et al., 2006). Dans le cas où ces modifications de la physiologie gastrointestinale seraient avérées, elles seraient susceptibles d'altérer l'absorption orale des xénobiotiques. L'augmentation du pH gastrique modifierait l'état d'ionisation et la solubilité des acides (tendance vers un état ionisé) et des bases faibles (tendance vers un état neutre) (Feghali et al., 2015), tandis que la diminution de la motilité intestinale augmenterait le temps de résidence dans le tractus gastrointestinal d'une substance. Consécutivement, la biodisponibilité d'une substance lentement absorbée serait augmentée, alors que le pic plasmatique d'une substance rapidement absorbée serait plus faible en comparaison d'une femme non-enceinte (Gollen, 2015). D'autre part, la biodisponibilité orale peut être modifiée par l'induction ou l'inhibition des mécanismes actifs (transport et métabolisme) pré-systémique au niveau des entérocytes ou du foie, induisant une variation du niveau des concentrations maximales (Ke et al., 2012).

L'absorption par voie respiratoire est également impactée durant la gestation. Les xénobiotiques inhalés ont une vitesse d'absorption accrue à travers les alvéoles due à l'augmentation conjointe du débit cardiaque et du volume respiratoire courant (Dawes and Chowienzyk, 2001). De plus, il est possible que l'augmentation du débit cardiaque puisse augmenter l'absorption par voie transdermique de par un accroissement du flux sanguin de la peau.

Distribution

L'augmentation de près de 45% du volume d'eau (Abduljalil et al., 2012) et de 4 à 5 kg en moyenne de tissu adipeux (Dawes and Chowienzyk, 2001) implique une augmentation du volume dans lequel les composés hydrophiles et lipophiles peuvent se diluer (Anderson, 2005). Cette augmentation du volume de distribution engendre une diminution des concentrations maximales par rapport aux femmes non enceintes ainsi qu'une augmentation de la demi-vie d'élimination des composés lipophiles (Dawes and Chowienzyk, 2001).

Le volume du plasma sanguin augmente durant la grossesse, allant jusqu'à 3,5 L au dernier trimestre (Pirani et al., 1973; Qasqas et al., 2004). Cette augmentation induit des chutes de concentrations des protéines sériques au cours de la grossesse. L' α -1 glycoprotéine acide et

l'albumine diminuent respectivement de l'ordre de 1% à 20% et de 5% à 30% par rapport à leurs valeurs initiales entre la fin du premier et du dernier trimestres (Jeong, 2010). Ainsi, les substances fortement liées aux protéines plasmatiques peuvent voir leur fraction libre augmentée (Bonate and Howard, 2004). Cela peut conduire à une capacité de distribution dans les organes accrue, ou à une diminution de la concentration maximale des substances hydrophiles.

De plus, l'augmentation du volume des globules rouges, en plus de celui plasmatique, est susceptible de modifier la partition sang:plasma de certains xénobiotiques (Ouzounian and Elkayam, 2012). Par ailleurs, le sang maternel subit une hémodilution (aussi appelé anémie de la femme enceinte) observée par une baisse de l'hématocrite maternelle lors des deux premiers trimestres (Dallmann et al., 2017a). Celle-ci remonte lors des dernières semaines de gestation mais pas suffisamment pour revenir aux niveaux observés avant la grossesse. Enfin, le niveau d'expression des transporteurs varie au cours de la gestation au sein de nombreux tissus (ex : foie, cerveau, placenta *etc.*). Ce phénomène pourra influencer les distributions des xénobiotiques peu lipophiles au niveau des organes.

L'hémodynamique est également grandement impactée lors de la grossesse du fait d'un renforcement musculaire cardiaque sur le plan anatomique (Kametas et al., 2001). Par exemple, le débit cardiaque augmente de manière non-linéaire au premier trimestre (Kazma et al., 2020) induisant notamment une diminution des résistances vasculaires (Fu and Levine, 2009) et de la pression sanguine (James and Nelson-Piercy, 2004). Le débit cardiaque continue d'augmenter jusqu'au début du troisième trimestre et jusqu'à 45% de sa valeur initiale pour ensuite légèrement diminuer jusqu'au terme de la grossesse (Kazma et al., 2020). Cette diminution tardive serait attribuée à une diminution de la précharge ventriculaire, elle-même consécutive de la compression de la veine cave par l'utérus gravide (van Oppen et al., 1996). Consécutivement à l'augmentation du débit cardiaque, les flux sanguins afférents à certains organes augmentent. Le remodelage vasculaire utéroovarien permet un accroissement du flux artériel jusqu'à dix fois sa valeur initiale proche du terme (Flo et al., 2010; Sanghavi Monika and Rutherford John D., 2014). Les données des flux sanguins afférents au foie sont contradictoires quant à une influence de la grossesse (Dallmann et al., 2017a).

Métabolisme

L'influence de la grossesse sur le métabolisme est variable. Plusieurs exemples démontrent que les activités enzymatiques de phase I peuvent être induites ou inhibées. Les études *in vivo*

à partir de médicaments sondes (*i.e.*, spécifiques d'une enzyme) permettent de quantifier ces changements d'activité enzymatique. Ainsi, il a été montré que les activités des CYP 2D6, 2C9, 2A6 et 3A4 sont induites durant la grossesse (Hebert et al., 2008; Isoherranen and Thummel, 2013; Wadelius et al., 1997). Les concentrations plasmatiques des molécules substrats de ces enzymes sont réduites en comparaison des profils d'une femme non-enceinte. A l'inverse, la diminution de l'activité du CYP1A2 et 2C19 va provoquer une diminution de la clairance de ses molécules substrats (Anderson, 2005; Hodge and Tracy, 2007). Les enzymes de phase II peuvent également voir leur activité modifiée pendant la gestation. C'est le cas par exemple des UGT1A1 (Jeong et al., 2008) et UGT1A4 (Blackburn, 2012) dont l'activité est induite au cours des trimestres.

D'autre part, dans le cas d'une substance faiblement excrétée par voie hépatique (*i.e.*, un ratio d'extraction $< 0,3$), l'augmentation de la fraction libre plasmatique (*cf.* plus haut) induira une augmentation de la clairance d'élimination (Benet and Hoener, 2002).

Excrétion

Le débit plasmatique rénal passe de 38%, 48 % et 31 % de sa valeur initiale au cours respectivement du premier, deuxième et troisième trimestres (Ke et al., 2014). Cet accroissement augmente le débit de filtration glomérulaire (DFG) qui peut aller jusqu'à 50% de sa valeur initiale (Dunlop, 1981). Ainsi, si aucun phénomène d'induction ou d'inhibition des mécanismes actifs de réabsorption ou de sécrétion d'un xénobiotique donné n'a lieu chez la femme enceinte, alors la capacité d'extraction rénale sera augmentée (Allegaert et al., 2009). Mais l'activité de plusieurs transporteurs actifs (ex : OAT 1/3, OCT 2) impliqués dans la sécrétion tubulaires de certains xénobiotiques peuvent varier pendant la grossesse (Dallmann et al., 2018). Selon les cas, ils vont ainsi participer à l'accentuation ou la diminution de la capacité d'extraction rénale.

Enfin, il a été montré que l'excrétion biliaire de la bromosulfophtaléine est diminuée en fin de grossesse, suggérant ainsi une altération potentielle de la clairance des xénobiotiques excrétés par voie biliaire liée à la grossesse (Everson, 1998).

Modélisation pharmacocinétique de la femme enceinte et du fœtus par approche PBPK

Le premier modèle pPBPK a concerné l'étude de la pharmacocinétique de la tétracycline chez la ratte gestante (Olanoff and Anderson, 1980). Les auteurs ont tenu compte des changements physiologiques liés à la gestation mais pour une partie limitée de celle-ci. Ces variations ont été décrites à l'aide de fonctions linéaires ou de puissance relatives à l'âge gestationnel. Si ce modèle

comprenais déjà un sous-modèle détaillé comptant pour les embryons et les fœtus, par la suite de nombreux modèles adopteront une représentation monocompartimentale (Gabrielsson and Paalzow, 1983; Gabrielsson et al., 1986, 1984).

Toujours chez la ratte gestante, le modèle d'O'Flaherty a étendu la description mathématique des changements dynamiques des volumes et débits sanguins des organes et tissus à toute la durée de la gestation (O'Flaherty et al., 1992). Ce dernier, avec le modèle de (Fisher et al., 1989), ont servi de base pour plusieurs modèles rongeurs dans le cadre de l'évaluation des risques pour la santé humaine (Clarke et al., 1993; Hays et al., 2000; Ward et al., 1997).

Parallèlement, un autre modèle directement construit pour la femme enceinte a apporté une description plus complexe de la mère et du fœtus (Luecke et al., 1994). Les tissus et organes maternels et fœtaux sont respectivement représentés par 27 et 16 compartiments. Les auteurs ont décrit la croissance fœtale selon une équation de Gompertz et proposent des relations allométriques simples pour calculer les volumes et débits sanguins des organes à partir du poids maternel ou fœtal. Cependant, aux débuts des années 2000, ce sont des modèles développés à partir d'une espèce rongeur qui sont extrapolés à la gestation humaine afin d'estimer des doses et concentrations de références pour différents composés (Clewell et al., 1999; Gargas et al., 2000; Gentry et al., 2003).

Plus récemment, des modèles humains « *vie entière* » ont été développés (Figure II-13). Ils ont permis d'évaluer le profil toxicocinétique d'un xénobiotique persistant (*i.e.*, dont la demi-vie est longue) à l'échelle d'une vie selon divers scénarios qui peuvent comprendre par exemple l'allaitement et la grossesse (Beaudouin et al., 2010; Verner et al., 2008). Jusque-là les efforts de modélisation pour intégrer les effets de la gestation sur la pharmacocinétique des xénobiotiques ont surtout concerné la distribution des composés (G. Lu et al., 2012). A partir des années 2010, les influences de la grossesse sur l'activité des enzymes de phase I maternelles sont incluses dans les modèles pPBPK (Colbers et al., 2016; De Sousa Mendes et al., 2017; Gollen, 2015; Ke et al., 2013). Une revue récente présente une liste de modèles pPBPK qui en tiennent compte ainsi que de l'influence de la grossesse sur certains transporteurs rénaux (Dallmann et al., 2018).

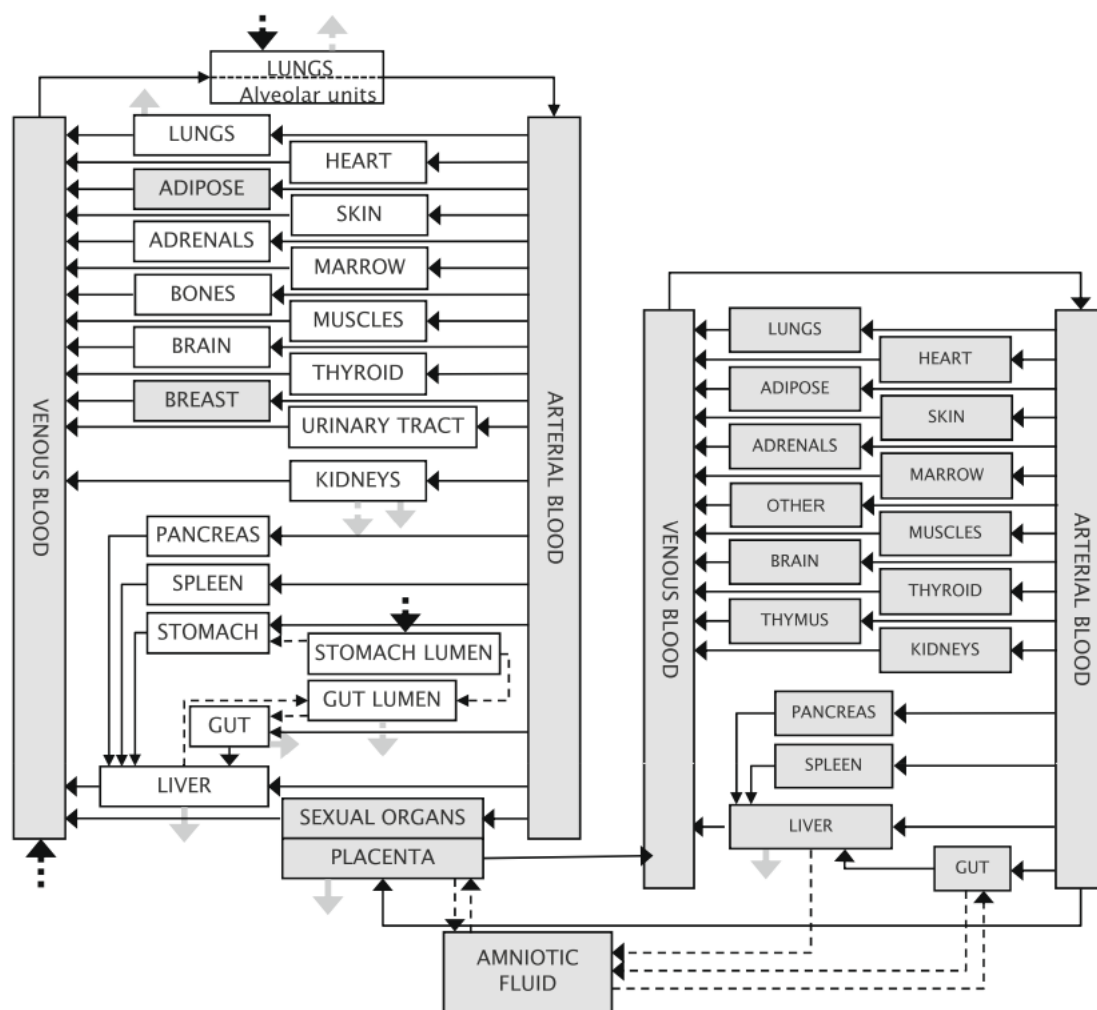


Figure II-13 : Modèle PBPK vie entière d'une femme adapté à plusieurs substances persistantes

Le sous-modèle fœtal relié par le placenta permet de tenir compte d'une ou plusieurs grossesses au cours de l'existence (tiré de Beaudouin et al., (2010))

Plusieurs méta-analyses publiées présentent les changements anatomiques et physiologiques au cours de la grossesse humaine de manière à faciliter leur mise en œuvre en modélisation pPBPK (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017a; Kapraun et al., 2019; Young et al., 1997). Elles concentrent des données sur les grossesses à prédominance caucasienne, saines et uniques. Ces méta-analyses rapportent des séries d'équations déterministes construites par régression non-linéaire et décrivant la variabilité suivant l'âge gestationnel de diverses variables physiologiques, anatomiques ou enzymatiques. Ces équations peuvent également dépendre de l'âge post conceptionnel (*i.e.*, âge depuis la fertilisation de l'ovocyte). Le champ des processus concernés est très large, allant par exemple de l'évolution des concentrations en albumine sérique fœtale (Zhang et al., 2017) à celle du débit sanguin afférent à l'endomètre (Dallmann et al., 2017a). La revue de Dallmann est notamment basée sur presque 400 références

bibliographiques et présente l'avantage de fournir des équations permettant de calculer autour des valeurs moyennes la dispersion en fonction de l'âge post conceptionnel (Figure II-14). De plus, cette revue fournit des données de compositions tissulaires pour les organes liés à la grossesse (ex : tissu mammaire, placenta) et le corps du fœtus. Cependant, ces équations peuvent parfois être limitées à de courtes périodes de la gestation (Zhang et al., 2017). Certains auteurs ont confronté ces différentes équations issues des revues selon une comparaison aux données observées (Kapraun et al., 2019). D'autres ont également concentré leurs efforts sur une question spécifique telle que la description de l'évolution de l'anatomie et physiologie fœtales (Abduljalil et al., 2018, 2019).

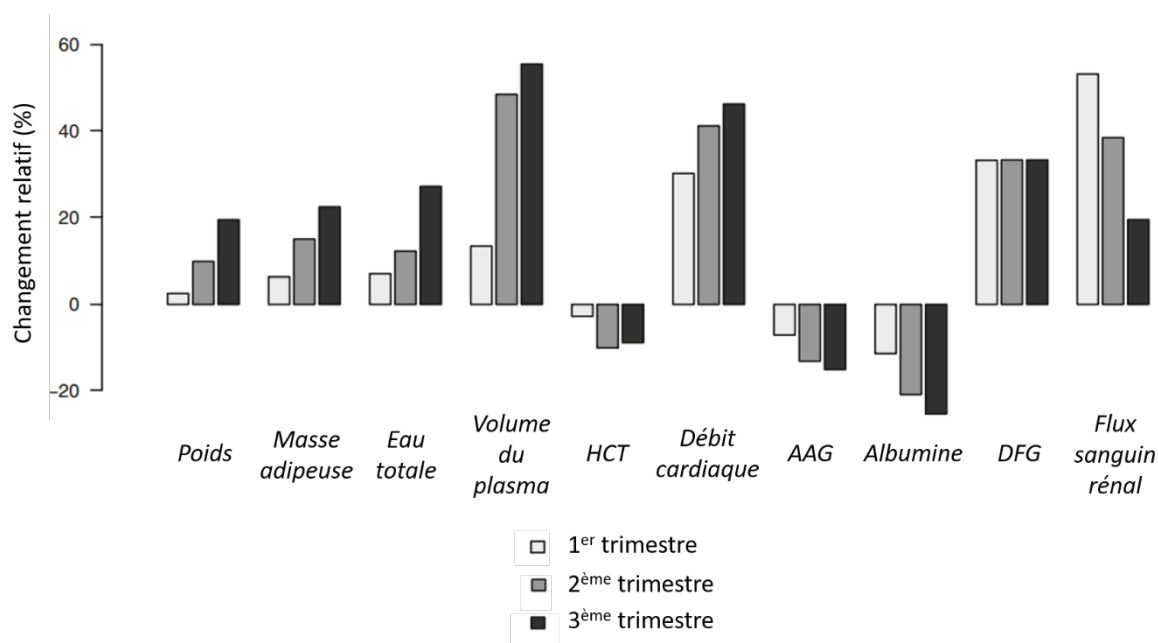


Figure II-14 : Variations des paramètres physiologiques maternels au cours des trois trimestres de grossesse

Les pourcentages de changement ont été calculés à 12, 26 et 38 semaines sur la base des lignes de tendance individuelles décrites par (Dallmann et al., 2017a) pour refléter le premier, le deuxième et le troisième trimestre (adapté de Kasma et al. (2020))

Approche pour dériver des indicateurs d'expositions internes fœtaux par modélisation pPBPK

Les modèles PBPK sont capables de dériver des indicateurs d'exposition interne tels que ceux mesurés dans les études de biosurveillance (Brochot, 2018). Cette approche présente un intérêt particulier dans le cas où une matrice biologique ne serait pas accessible à la mesure directe. C'est le cas par exemple du sang fœtal pour lequel une série longitudinale de prélèvements en cours de grossesse n'est pas envisageable pour des raisons éthiques. A l'exception de mesures internes sur des fœtus avortés, seules des mesures de biomarqueurs d'exposition à terme sont

réalisables. Une approche par modélisation pPBPK peut combler ce manque par la simulation d'indicateurs internes fœtaux aux différents trimestres de grossesse.

Pour ce faire, il faut choisir un modèle pPBPK adapté à l'objectif visé. Le premier prérequis est que l'indicateur d'exposition interne choisi doit pouvoir être estimé par le modèle. Dans le cas de la prédiction d'un indicateur sanguin fœtal, le choix du modèle se basera donc premièrement sur la prise en compte structurelle par le modèle d'un compartiment comptant pour le sang fœtal.

Il convient ensuite d'évaluer la fiabilité du modèle à prédire l'indicateur choisi. Le degré de confiance accordé aux prédictions du modèle va dépendre de la nature des données expérimentales ayant permis de le tester. Le cas le plus favorable étant celui où des données humaines sont disponibles. Dans le cas de la prédiction d'un indicateur sanguin fœtal, la fiabilité des prédictions pourra être évaluée à terme via la comparaison des prédictions dans le sang veineux fœtal avec des concentrations mesurées dans le sang veineux de cordon ombilical. Il faut ici distinguer les composés suivant leur demi-vie d'élimination chez la mère. Dans le cas d'une substance peu persistante, les concentrations sanguines sont variables et vont grandement dépendre du temps écoulé depuis la dernière exposition maternelle à la substance d'intérêt. Ainsi, il sera difficile de baser une évaluation des prédictions d'un modèle pour cette matrice à partir de données observationnelles puisque les incertitudes sur la dose externe (ex : délai depuis la dernière exposition, niveau de dose *etc.*) sont trop importantes. A l'inverse, des substances à visée thérapeutique, et dont la demi-vie d'élimination maternelle est courte, sont parfois mesurées dans le sang de cordon ombilical (Benaboud et al., 2012; Elkomy et al., 2015; O'Sullivan et al., 1993). Puisqu'il s'agit d'un cadre interventionnel, les informations relatives à l'exposition maternelle sont connues (*i.e.*, car relatives à la posologie). Ce type de données offrent l'opportunité d'évaluer la fiabilité des prédictions d'un modèle pour les substances non persistantes. Concernant les composés persistants, dans la grande majorité des cas seules des concentrations plasmatiques sur sang de cordon à terme sont disponibles dans les études de biosurveillance (Aylward et al., 2014). Comme chez la mère, il est raisonnable de supposer que la capacité de ces substances à s'accumuler tend à lisser les variations rapides de l'exposition interne fœtale.

L'exposition fœtale aux substances chimiques dépend directement de la dose interne maternelle (elle-même tributaire des modifications pharmacocinétiques liées à la grossesse). Mais elle est également soumise à de nombreux autres processus fœtaux comme placentaires (Figure II-15). En premier lieu, puisque les circulations sanguines maternelle et fœtale n'entrent

jamais en contact au cours d'une grossesse humaine, la capacité d'un xénobiotique à pénétrer dans l'espace fœtal va dépendre de sa faculté à traverser les membranes placentaires. Le passage transplacentaire peut avoir lieu selon différents mécanismes : la diffusion passive, le transport actif, la diffusion facilitée, la phagocytose et la pinocytose (Prouillac and Lecoecur, 2010). Les deux premiers mécanismes sont majoritaires (Syme et al., 2004) et vont respectivement dépendre des propriétés physicochimiques du xénobiotique considéré (ex : lipophilie, état d'ionisation *etc.*) et de la présence de protéines de transport placentaire spécifique du composé. Mais ils vont également dépendre de l'évolution anatomophysiologique placentaire en cours de gestation (ex : augmentation de la surface syncytiotrophoblastique, ontogénie de l'expression des transporteurs). Finalement, le degré et la sélectivité de ces processus de transfert ne sont pas bien compris pour la plupart des produits chimiques environnementaux (Barr et al., 2007).

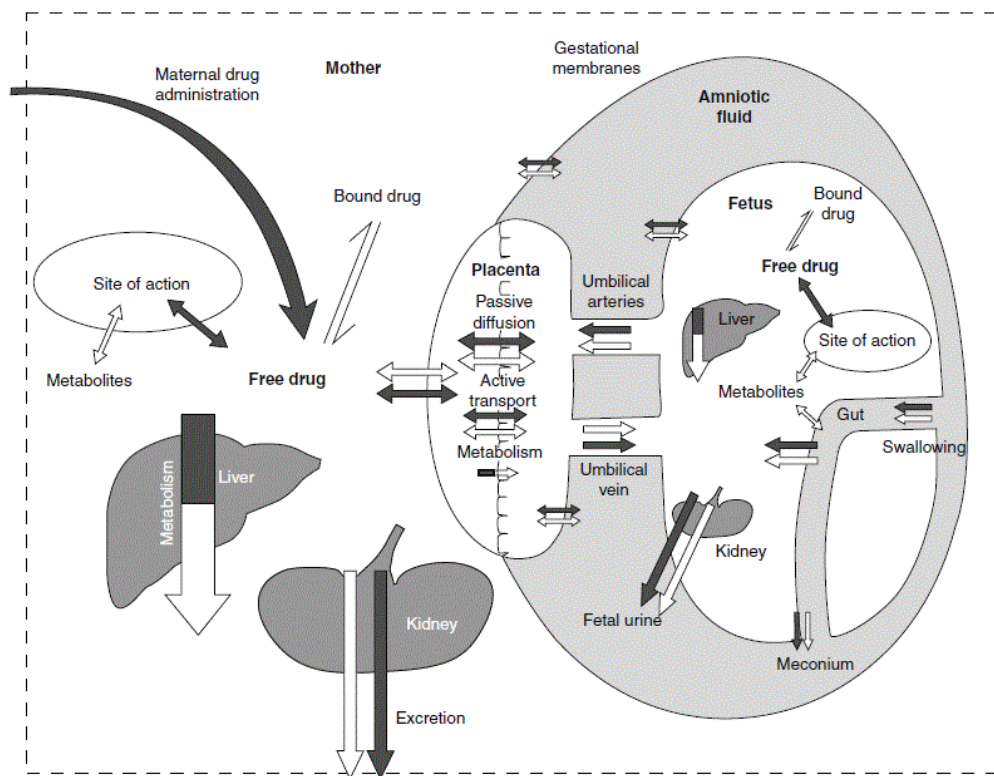


Figure II-15 : Distribution d'une substance chez la mère et le fœtus après une administration maternelle

Une variété de paramètres pharmacocinétiques, incluant le transport actif et le métabolisme au niveau du placenta, déterminent le degré de passage transplacentaire des substances et ainsi de l'exposition fœtale aux produits chimiques. Les flèches noires représentent la part de molécules parent et les flèches blanches la part des métabolites. La taille des flèches approxime l'importance relative des processus, bien que ce soit dépendant de la substance étudiée, de l'âge gestationnel et de la maturation placentaire (Syme et al., 2004)

Puisque la disponibilité de données fœtales est rare en amont de l'accouchement, la confiance donnée à un modèle pPBPK dans sa capacité à prédire des concentrations internes fœtales est plus faible que pour les concentrations internes maternelles. La validité biologique de la structure du modèle est donc un élément crucial de la fiabilité de la prédiction des expositions prénatales. Bien que le passage transplacentaire soit explicitement intégré dans de nombreux modèles pPBPK (Kawamoto et al., 2007; Lumen et al., 2013; Sweeney et al., 2009; Yoon et al., 2011; You et al., 1999), le niveau d'incertitude sur les prédictions de l'exposition fœtale reste élevé en raison d'un manque de données sur les mécanismes de passage tout au long de la gestation, plus particulièrement lors des périodes précoces lorsque la circulation utéro-placentaire est partiellement établie (Myren et al., 2007). Récemment, de nouveaux modèles ont été proposés pour le transfert placentaire des xénobiotiques, en particulier dans le domaine du développement thérapeutique (Dallmann et al., 2017b; De Sousa Mendes et al., 2016; Zhang and Unadkat, 2017). Ils sont basés sur une littérature croissante concernant la physiologie de la grossesse humaine (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017a; Kapraun et al., 2019; Zhang et al., 2017). Ces modèles donnent une description plus détaillée du placenta à terme (*i.e.*, (Dallmann et al., 2017b) intègrent huit compartiments placentaires), ainsi que sur les évolutions de sa physiologie et de sa fonctionnalité pouvant avoir un impact sur le transfert de composés. Enfin, ils fournissent des outils basés sur des méthodes *in silico*, *in vitro* ou *ex vivo* utiles pour renseigner quantitativement le transfert placentaire dans un modèle pPBPK.

III. Objectifs de la thèse

La population générale est exposée de manière ubiquitaire et chronique à une grande variété de substances chimiques présentes dans les milieux environnementaux, les biens de consommation, les habitations, l'alimentation *etc.* Certaines d'entre-elles sont susceptibles d'exercer des effets néfastes sur la santé. Parallèlement, ces substances sont retrouvées dans les matrices biologiques humaines tel que le sang, les urines ou des tissus. Ce type de données présente un intérêt certain dans l'évaluation des risques associés aux expositions chimiques puisque la toxicité est reliée aux concentrations au niveau des tissus cibles. Toutefois, leur interprétation n'est pas aisée du fait que les concentrations internes dépendent de processus pharmacocinétiques.

L'imprégnation des femmes enceintes a été mesurée pour diverses familles de contaminants chimiques. Celles-ci présentent régulièrement des niveaux quantifiables et souvent pour plusieurs substances. Or, on sait aujourd'hui que le placenta n'est pas une barrière imperméable aux xénobiotiques. De plus, la vie prénatale est une période de vulnérabilité accrue aux contaminants toxiques, notamment du fait de la fine régulation de la biologie du développement. En plus des effets observés en issue de grossesse, les expositions durant la vie intra-utérine sont suspectées d'être impliquée dans le déclenchement de maladies chroniques dans la vie du futur adulte.

Cependant pour des raisons éthiques, la quantification de l'exposition réelle fœtale n'est pas simple en cours de grossesse. Aussi, les concentrations maternelles mesurées à différents trimestres et les concentrations mesurées sur sang de cordon à terme n'offrent pas la certitude d'être représentatives des expositions fœtales tout au long de celle-ci. Par ailleurs, les expositions internes maternelles et fœtales sont dépendantes de divers processus pharmacocinétiques influencés par les changements physiologiques survenant durant la grossesse.

Les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie pour la femme enceinte et son fœtus (pPBPK) fournissent l'opportunité de pouvoir relier les données de biosurveillance mesurées à la dosimétrie interne fœtale. Ils sont notamment capables d'intégrer les modifications physiologiques susceptibles d'influencer les pharmacocinétiques des xénobiotiques au niveau maternel et fœtal. Toutefois, bien qu'ils soient adaptés pour prendre en compte de nombreux processus, ces modèles restent dépendants de l'information scientifique disponible. A ce titre, des incertitudes persistent sur les processus régissant les expositions prénatales. C'est le cas

notamment pour un déterminant essentiel de l'exposition prénatale : le passage placentaire entre la mère et le fœtus. Celui-ci est inclus dans plusieurs modèles pPBPK, mais les pratiques sont hétérogènes. Récemment de nouveaux modèles ont proposé des outils basés sur des méthodes *in silico*, *in vitro* ou *ex vivo* afin de renseigner quantitativement le transfert placentaire dans un modèle pPBPK.

Dans cette thèse, nous proposons d'améliorer la prise en compte du passage transplacentaire dans la modélisation pPBPK en vue de prédire des expositions internes fœtales à partir de données de biosurveillance. Ce travail s'est articulé en trois étapes :

- Dresser l'état des lieux des connaissances actuelles dans la prise en compte du passage transplacentaire dans les modèles pPBPK.
- Développer et évaluer un modèle pPBPK dans lequel l'inclusion du passage transplacentaire aura été adaptée à partir des informations déterminées en amont.
- Utiliser notre modèle pPBPK pour estimer les concentrations internes fœtales à partir de concentrations plasmatiques maternelles mesurées dans une étude de biosurveillance.

IV. État de l'art de l'intégration du transfert placentaire dans les modèles pPBPK

Résumé du chapitre

L'évaluation de l'exposition fœtale humaine aux produits chimiques est un élément essentiel pour étudier les risques développementaux. Les concentrations maternelles pendant la grossesse et les concentrations dans le sang de cordon ombilical à l'accouchement sont souvent utilisées pour représenter l'exposition fœtale respectivement pendant la grossesse ou à terme. Les modèles de pharmacocinétique de grossesse à base physiologique (pPBPK) peuvent servir d'alternative grâce à la possibilité qu'ils offrent de simuler l'exposition fœtale tout au long de la grossesse. L'exposition fœtale dépend des processus maternels d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination (ADME), mais aussi largement du transfert placentaire. Divers types de structure de transfert placentaire sont utilisés dans les modèles pPBPK et elles ont été informées suivant différentes sources de données. Dans ce chapitre, nous avons passé en revue les changements physiologiques et anatomiques du placenta pendant la grossesse humaine, ainsi que les différents sous-modèles de transfert placentaire qui ont été utilisés en modélisation pPBPK animale et humaine. Les méthodes *in silico* et expérimentales utilisées pour assigner des valeurs de transfert placentaire sont également présentées et discutées selon leur potentielle contribution au développement ou à l'évaluation d'un modèle pPBPK. Cette revue fournit des informations en vue de soutenir une décision raisonnée quant à l'intégration du transfert placentaire dans un modèle pPBPK afin de mieux étudier la toxicocinétique fœtale *in silico*.

Placental transfer of xenobiotics in pregnancy physiologically-based pharmacokinetic models: structure and data

Marc Codaccioni*, Frédéric Bois^{*8}, Céline Brochot^{*†}.

*Models for Ecotoxicology and Toxicology unit (DRC/VIVA/METO), Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, 60550 Verneuil-en-Halatte, France.

[†]Corresponding author; Tel: +333 44 55 68 50; e-mail: celine.brochot@ineris.fr

Published in *Computational Toxicology*

Abstract

The assessment of human fetal exposure to chemicals is a key to fully understand developmental toxicity. Maternal concentrations during pregnancy and cord blood concentrations at delivery are often used as a proxy of fetal exposure over pregnancy or at term, respectively. Pregnancy physiologically-based pharmacokinetic (pPBPK) models can serve as an alternative by simulating fetal exposure throughout gestation. The latter depends on the maternal pharmacokinetic absorption, distribution, metabolism and elimination (ADME) processes, but also largely on placental transfers. Various placental transfer structures are used in pPBPK models and they are informed by numerous data sources. In this paper, we reviewed the physiological and anatomical changes of the placenta during human pregnancy, and the various placental transfer sub-models which have been used in animal and human pPBPK modeling. Computational and experimental methods used to characterize placental transfers are presented and discussed for their potential contribution to the development or evaluation of pPBPK models. This review provides information to support a reasoned-decision upon the integration of placental transfer in pPBPK modeling to better investigate fetal toxicokinetics *in silico*.

Keywords: Fetal exposure; pPBPK; placental transfer; pregnancy; placenta.

⁸ Frederic. Y. Bois is currently employed at CERTARA, Simcyp division, Sheffield S2 4SU, United Kingdom.

Introduction

Numerous chemical substances, whether endogenous or exogenous, can cross the placental barrier and reach the fetal bloodstream and organs [1]. Prenatal exposures to harmful xenobiotics can lead to developmental toxicities with future health consequences for the life of the growing child [2, 3]. It is extremely likely that the intensity and nature of the effects are dependent on the window of exposure to xenobiotics during prenatal life [4]. Fetal internal exposure, defined as the amount of xenobiotic or its metabolites in developing organs or fetal blood, is a key factor of the risk of toxic effects. For ethical reasons, human fetal blood sampling during gestation is not an option. Maternal concentrations during pregnancy and cord blood concentrations at delivery can be used to estimate fetal internal exposure over pregnancy or at term [5]. However, in the absence of precise information on the mother's environmental exposures (doses, times of exposure *etc.*), this kind of data can be difficult to interpret [6].

In silico models become relevant for estimating the internal fetal exposure to chemicals during pregnancy using indirect or incomplete data. Pregnancy physiologically-based pharmacokinetic (pPBPK) models can simulate internal exposures of different maternal and fetal organs to a specific substance [7]. These models aim to predict chemicals fate in the body by a system of mass balance differential equations describing absorption, distribution, metabolism and elimination (ADME) mechanisms. They represent the maternal and fetal bodies as a set of compartments corresponding to tissues or organs [8]. Mass transfers between compartments follow physiological blood flows and potential diffusions. However, pregnancy is not a static condition. Many structural and physiological changes occur in the mother to ensure the development of the fetus: increase of volumes and blood flows, induction or inhibition of metabolic enzymes *etc.* (Figure IV-1) [9, 10]. These changes impact the maternal internal exposure to a chemical which differs from non-pregnant women [11] and can show large differences between the three trimesters of pregnancy [12]. In pPBPK modeling, tissue volumes, blood flows and other parameters which change throughout pregnancy are usually defined as time-dependent variables [13]. Although fetal internal exposures are dependent on the ADME processes which occur in the mother and fetus, placental transfer contribution is a critical point that can be supported by the extrapolation of transplacental transfer quantitative data from non-*in vivo* human based approaches (*e.g.*, *in silico*, *in vitro*, *ex vivo* or animal *in vivo* data) [14].

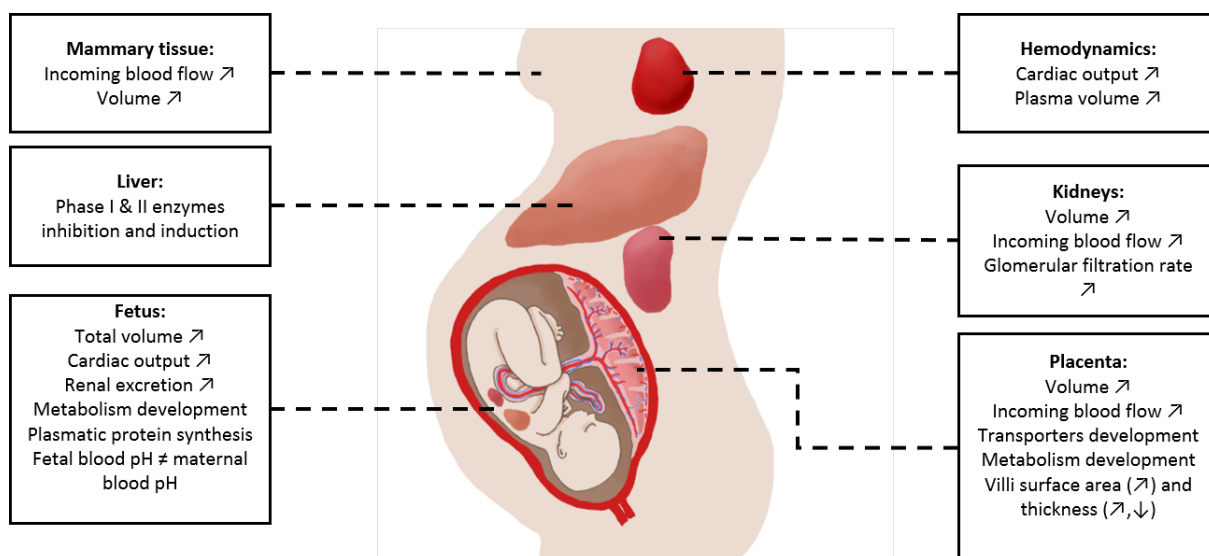


Figure IV-1 : Physiological, anatomical and biochemical changes in the mother and the fetus which could influence maternal or fetal dosimetry.

Adapted from [9, 10].

This review focuses on the various placental transfer models developed in animal and human pPBPK models and the experimental methods currently available to quantify placental transfer rates. The first section summarizes the evolution of the physiology and anatomy of the placenta during pregnancy and identifies the key parameters of transplacental transfers. The second section reviews the pPBPK structures for placental transfers and assesses the influence of the modeling structure on the estimation of the fetal exposure using model simulations. The last part presents computational and experimental methods and data that can be used to quantify the rate of placental transfers in pPBPK models.

Placental transfer anatomical and physiological key points

Structure of the human placenta

The placenta is a disc-shaped organ which forms the interface between the mother and the fetus [15]. It ensures several functions which include gas and waste products materno-fetal exchange, hormonal secretion and transfer of immunity [16]. The placenta originates from the early trophoblastic invasion of the maternal uterine mucosa and its vascular re-shaping [17]. The trophoblastic incursion gives rise to the intervillous space. The latter physically separates two poles: the chorionic plate at the fetal side and the basal plate in contact with the maternal decidua. Vascular projections surrounded by mesenchymal tissues and an external trophoblast layer grow up from the chorionic plate and form chorionic villi. The later are lumped on trunk structures which bath into maternal blood in the intervillous space (Figure IV-2A). Those structural units are called cotyledons. At term, the number of villous tree structures is between

fifteen and thirty [18]. The villus inner part contains stroma cells and fetal blood vessels which arise from the extraembryonic mesoderm, while the surrounding trophoblast is composed by a double layer of inner cytotrophoblasts and outer syncytiotrophoblasts (Figure IV-2B). Mononucleated cytotrophoblasts are the precursors of the multinucleated syncytiotrophoblast layer. The latter play a crucial endocrine role, producing proteins and steroid hormones such as human chorionic gonadotropin (hCG), human placental lactogen, pregnancy-specific glycoprotein and leptin [19, 20].

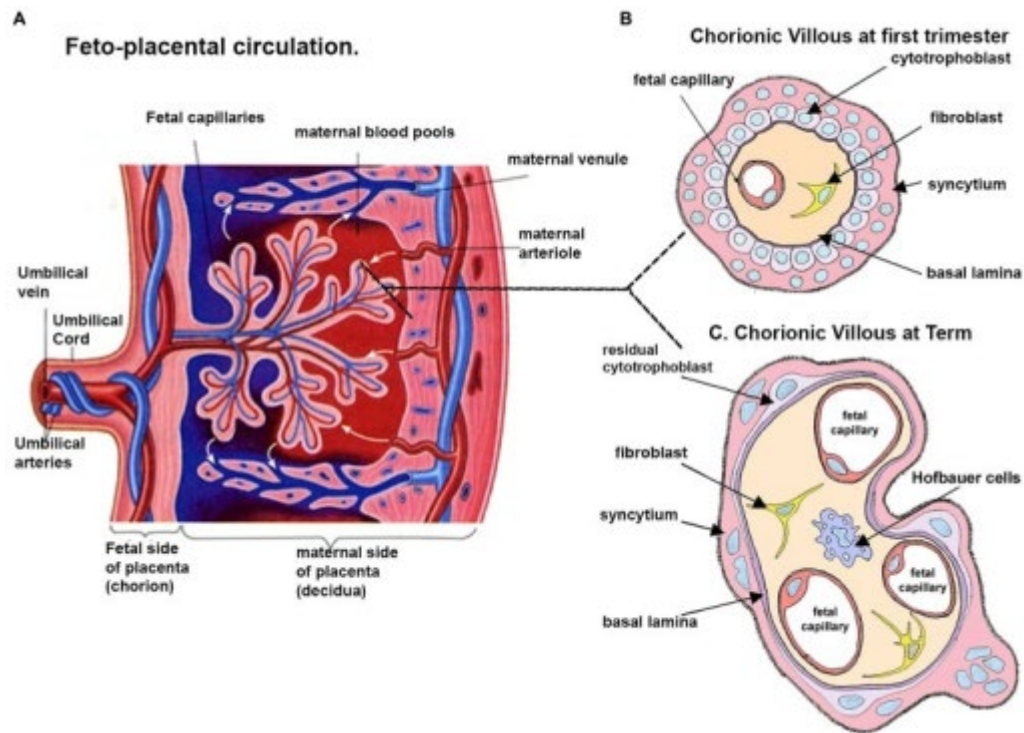


Figure IV-2 : Schematic representation of the human placental organization

(A) Fetal placental circulation structure after the first trimester of pregnancy. The placental thickness at full term is approximately 2.5 cm [156]. The dotted lines show the position from which drawings of a section through the chorionic villous are taken at ~10 weeks (B) and term (C). (B) Chorionic villous inner part at the end of the first trimester. (C) Chorionic villous inner part at term. Source (10.3389/fphar.2014.00133.), license CC BY 3.0

The placenta is perfused both by maternal and fetal blood, which never mix. The trophoblastic uterine invasion during the first trimester of gestation leads to the growth of maternal blood vessels up to the point of implantation and their dilation [21]. The vascular remodeling generates the confluence of the uterine and ovarian arteries which forms the arcuate arteries [22]. They supply newly formed spiral arteries in the endometrium. At the end of the first trimester, the spiral arteries provide maternal incoming blood flow to the intervillous space. On the fetal side, the villi are supplied with deoxygenated blood through the chorionic arteries, deriving from two umbilical arteries, and which branch in a centrifugal pattern into their final

branches [23]. The chorionic veins merge into a single umbilical vein which contains oxygenated fetal blood (Figure IV-2A).

The materno-fetal blood interface is a three-layers structure (Figure IV-2B & 2C), which consists of the endothelium of fetal capillaries, the surrounding mesenchyme (connective tissue with Hoffbauer cells and fibroblasts) and the trophoblast (continuous syncytiotrophoblast with cytotrophoblasts underneath). The cytotrophoblast population decreases significantly as villi mature, so much that, at term, the cytotrophoblast layer becomes lacunary [22] (Figure IV-2C). The distance between maternal and fetal blood thins out during pregnancy from 50 μm at the late second month to less than 5 μm by the 37th week of gestation [24]. Placental volume and the number of chorionic villi and branches increase all along gestation so that the materno-fetal exchange surface reaches almost 15 m^2 [25].

Placental transfer of xenobiotics

During the first trimester, chemicals and nutrients can reach the embryo by phagocytosis of extracellular material from the eroded endometrium and uterine glands (histiotrophic nutrition) and the diffusion from maternal endometrial microcirculation (hemotrophic nutrition) [26]. This primitive utero-placental microcirculation (an immature intervillous space) is structured with the syncytiotrophoblast lacunar network (observed by the second week of gestation) derived from the invasion of endometrial arterioles and the tertiary chorionic villous which contained fetal capillaries (observed by the third week of gestation) [17]. As soon as the spiral arteries are no longer plugged by trophoblast cells and a significant maternal blood flow is detectable within the placenta around the 12th week of gestation [26], the materno-fetal exchange between the maternal blood in the intervillous space and the capillaries of the chorionic villi becomes predominantly hemotrophic.

The transfer of substances between the maternal to fetal bloodstream comprises two major steps: materno- and feto-syncytiotrophoblast exchanges at the apical and basal face of the syncytiotrophoblast, respectively [27]. Placental transfers mechanisms include passive diffusion, active transport, facilitated diffusion, pinocytosis and phagocytosis [28]. Passive diffusion and active uptake/efflux, to a lesser extent, are the predominant mechanisms of placental transfer for small molecules [29]. Passive diffusion is the transfer of a chemical driven by a concentration gradient and does not need a source of energy. According to Fick's law, the transfer rate (amount of substance transferred per unit of time) depends on permeability, thickness of the membrane and surface of exchange. Active transport is characterized by the transfer of chemicals against a concentration gradient. Because transporters capacity is limited,

transfer mechanism can be saturated. A transporter can accept several substrates, which could lead to competition between them. Different types of efflux and influx proteins have been detected in the placenta at the apical (maternal facing brush border membrane) or basolateral (fetal facing basal membrane) sides of the syncytiotrophoblast cell layer [30]. For instance, some ATP-binding cassette (ABC) transporters (including the multidrug resistance protein 1, P-gp, and the multidrug resistance-associated proteins) are located at the apical surface of the syncytiotrophoblast ensuring the efflux of substances back to maternal circulation [31]. Depending on the localization and function, transporters may either increase or decrease xenobiotic transfer towards fetal circulation. Furthermore, cells of fetal capillaries hold transporters [14].

Passive diffusion is strongly affected by xenobiotics' physicochemical properties, such as the molecular weight (MW), the pKa for ionization, the lipid solubility, and the number of hydrogen bonding sites [32]. Chemicals which have a relatively low MW, a lipophilic profile and few hydrogen binding sites seem to diffuse more easily. Only molecules not bound to proteins can cross the placental barrier. Thus, the extent of protein binding occurring on both sides of the barrier may affect passive diffusion [33]. Albumin and α 1-acid glycoprotein concentrations, which are the main plasmatic binding proteins, evolve during gestation in opposite manners for the mother and the fetus [34]. On the maternal side, plasma volume increases largely without a corresponding increase in plasma protein amounts, which leads to the dilution of blood proteins. On the fetus side, plasma proteins are secreted intensively and compensate the increase in plasma volume. Furthermore, fetal blood pH is lower in comparison to the maternal one. This leads to ionization and trapping of weak bases in the fetus [35] and conversely a relative trapping of weak acids on the maternal side. Some other parameters can exert influence directly or indirectly on transfer through the placenta. Hypotension related to a pathologic condition or cotreatment may affect the utero-placental blood flow through the release of biogenic amines [27], since there is no autoregulation of the uteroplacental circulation [22]. After substances have entered the syncytiotrophoblast cytosol, they may be metabolized. Numerous studies have demonstrated the presence of xenobiotic-metabolizing enzymes in the placental tissue [18, 28]. This can lead to reduced transfer of parent chemicals to the fetus and to increase fetal exposure to metabolites.

pPBPK models

We reviewed the pPBPK models published in the scientific literature and focused on the various model structures used to describe placental transfers. We searched PubMed using the

queries “Pregnancy AND PBPK” (98 hits), “Placental transfer AND PBPK” (13 hits) in the titles, abstracts or keywords of articles. We also searched the Toxnet Developmental and Reproductive Toxicology Database (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/dart.htm>) using the request “PBPK” (105 hits). That yielded a total of 216 results. We also used our focused reading list of published articles. From those searches, we keep out one of the papers that used the same model published, and leave out review papers [13], models which included the placenta and fetuses in a richly perfused organs compartment [36, 37], and insufficiently documented models in terms of placental transfer parameterization [38, 39]. That led us to select 50 publications presenting original pPBPK models. In the following, we present the transplacental transfer model structures, the parameterization of placental diffusion and physiological placental parameters (volume and blood flow), and the partitioning of substances between blood and placenta.

Transplacental transfer model structures

We classified the selected 50 pPBPK models according to their placental transfer structure and gathered descriptive statistics on the use of those classes to document current practices in the field. We assigned models’ structures to two groups: group 1 comprises models with a fetal PBPK sub-model (*i.e.*, at least one fetal compartment inflowed by fetal blood circulation); group 2 includes the others without a fetal sub-model.

In group 1, we identified eight placental transfer structures (Figure IV-3). The models differ in their description of placental-fetal exchanges, notably by the number and layout of placental sub-compartments. Only one class of models considers placental transfer as a perfusion-limited process (tissue membranes present no barriers to diffusion). In the other 7 classes, the distribution to placental sub-compartments involves a diffusion-limited process (diffusion across tissue membranes is slower than perfusion).

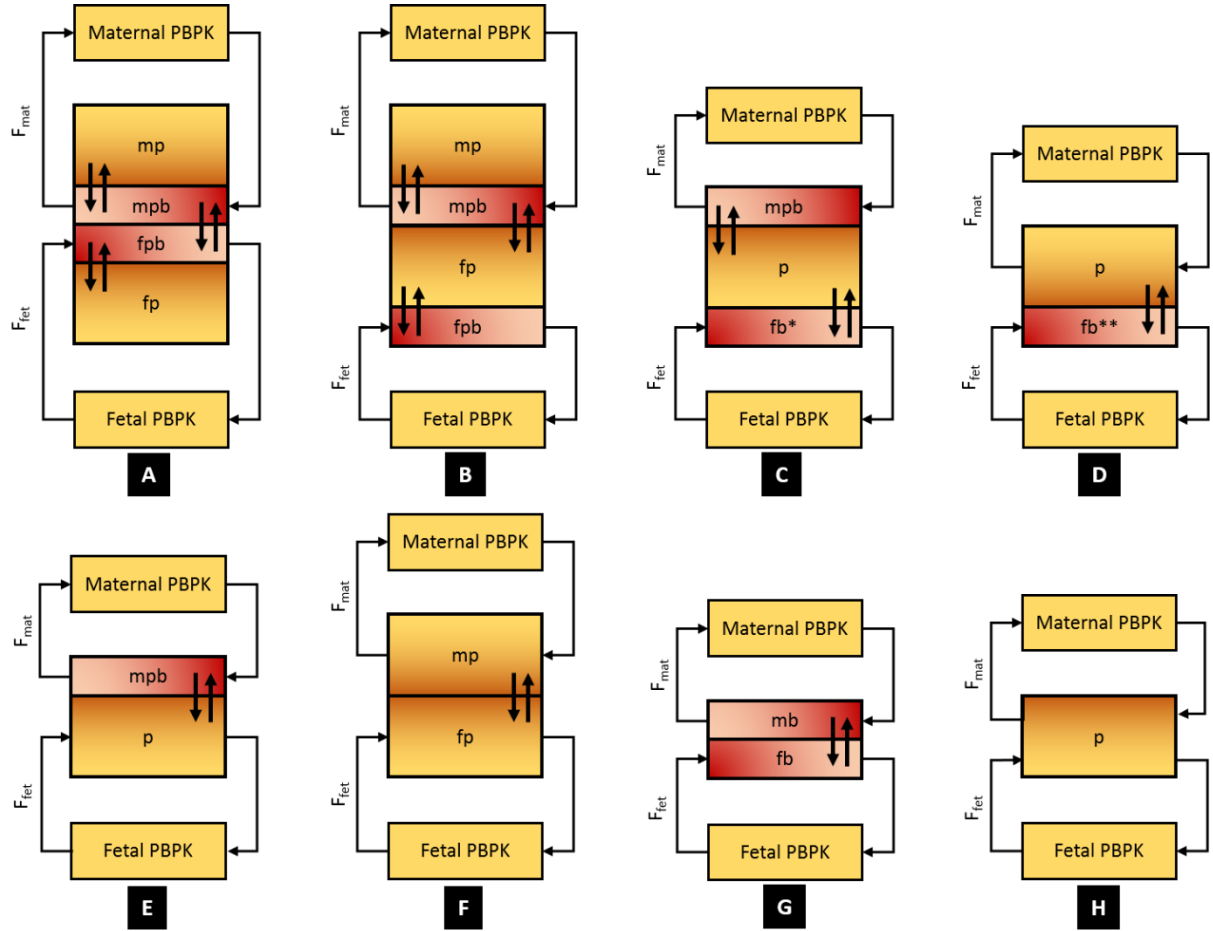


Figure IV-3 : Classes of placental transfer structures for models with a fetal PBPK sub-model (group 1)

The yellow compartments represent a maternal or a fetal PBPK sub-model. The yellow-red gradient boxes represent the placental tissue compartments. The pink-red gradient boxes represent blood compartments. The symbols *mb*, *fb*, *mp*, *mpb*, *fpb*, *fp* and *p* refer to maternal blood, fetal blood, maternal placenta, maternal placental blood, fetal placental blood, fetal placenta and placenta, respectively. F_{mat} and F_{fet} represent maternal and fetal blood flows to placenta, respectively. C_{blood} and $C_{bloodfet}$ refer to maternal and fetal blood concentrations, respectively. The arrows which do not represent the blood flows consider diffusions. **fpb* in Zhang et al. (2017). ***fpb* in Andrew et al. (2008).

A general equation of the change in amount of the maternal placental compartment would be:

$$\frac{dQ_p}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK_{t:b}}} - \frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} \right) - transfer_{diffusion} \quad (E1)$$

where Q_p is the substance amount in placental tissue compartment expressed in $[m]$ ($[m]$ stands for mass), F_{mat} the inflowing maternal blood flow to the placental tissues expressed in $[v].[t]^{-1}$ ($[v]$ and $[t]$ stand for volume and time, respectively), $C_{maternalPBPK}$ the maternal tissue compartment concentration expressed in $[m].[v]^{-1}$, $PC_{maternalPBPK_{t:b}}$ the maternal tissue to blood partition coefficient, C_p the placental tissue compartment concentration expressed in $[m].[v]^{-1}$ and $PC_{p_{t:b}}$ the placental tissue to blood partition coefficient. The generic diffusional exchange term

($transfer_{diffusion}$) depends on the modeling assumptions detailed below. For instance, the exchange term in Lumen et al. [40] is set between the placental tissue and a maternal placental blood compartment as follow:

$$transfer_{diffusion} = K_{diffusion} \times (C_{mpb} - \frac{C_p}{PC_{pt:b}}) \quad (E2)$$

$$K_{diffusion} = PAC \times BW_{fetal}^{0.75} \quad (E3)$$

where C_{mpb} and C_p refer to the maternal placental blood and the placental tissue concentrations, respectively, expressed in $[m].[v]^{-1}$, $PC_{pt:b}$ the placental tissue to blood partition coefficient. $K_{diffusion}$ denotes the diffusional constant expressed in $[v].[t]^{-1}$. Again, the way of writing $K_{diffusion}$ varies between pPBPK models and several examples found in the literature are provided as Supplemental Material. In this example, Lumen et al. used a permeability surface area constant (PAC) expressed in $[v].[t]^{-1}.[m]^{-1}$ scaled to the fetal bodyweight (BW_{fetal}).

When the blood flow, rather than diffusion, is the limiting factor of placental transfer [41-43], the rate of change in placenta can be computed with the blood flow rate as proposed by Krishnan et al. [44]:

$$\frac{dQ_p}{dt} = F_{mat} \times \frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK_{t:b}}} + F_{fet} \times \frac{C_{fetalPBPK}}{PC_{fetalPBPK_{t:b}}} - (F_{mat} + F_{fet}) \times \frac{C_p}{PC_{pt:b}} \quad (E4)$$

where Q_p is the substance amount in placenta expressed in $[m]$, F_{mat} the inflowing maternal blood flow to the placenta expressed in $[v].[t]^{-1}$, $C_{maternalPBPK}$ the maternal tissue compartment concentration expressed in $[m].[v]^{-1}$, $PC_{maternalPBPK_{t:b}}$ the maternal tissue to blood partition coefficient, F_{fet} the inflowing fetal blood to the placenta expressed in $[v].[t]^{-1}$, $C_{fetalPBPK}$ the fetal tissue compartment concentration expressed in $[m].[v]^{-1}$, $PC_{fetalPBPK_{t:b}}$ the fetal tissue to blood partition coefficient, C_p the placental compartment concentration expressed in $[m].[v]^{-1}$ and $PC_{pt:b}$ the placental tissue to blood partition coefficient. The equations for the placental transfers of the eight classes of group 1 are given in Supplemental Material.

The models included in group 2 (no fetal sub-model) were developed to assess the impact of gestation on maternal dosimetry rather than to investigate fetal exposure. We identified four different placental transfer structures in this case that are presented Figure IV-4. In class I, the fetus is lumped in a fetoplacental unit with all the anatomical structures related to gestation (amniotic fluid, placenta, uterus, fetus etc.) (e.g., Gaohua, Abduljalil [45]), and the distribution of substances is perfusion-limited. In class J, the distribution between the fetus and the placenta or the uterus compartments is governed by simple diffusion (e.g., Crowell, Sharma [46]). In K

and L classes, a three-compartment structure is used for placental transfers. Class K distinguishes placental blood, placental tissue and fetal blood [47]; and class L differentiates placental blood, placental tissue and the fetus [48]. The equations for the different placental transfer structures of classes I, J, K and L are given in Supplemental Material.

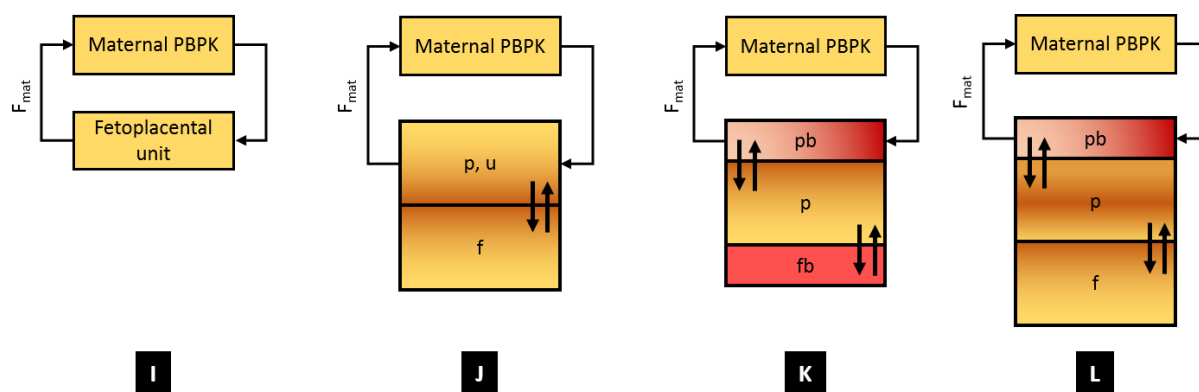


Figure IV-4 : Classes of placental transfer structures for models without a fetal PBPK sub-model (group 2)

The yellow-red gradient boxes represent the tissue compartments. The red boxes represent blood compartments. The symbols p , u , f , pb and fb refer to placenta, uterus, fetus, placental blood and fetal blood, respectively. F_{mat} represents the maternal blood flow to placenta, respectively. C_{blood} and $C_{bloodfet}$ refer to the maternal blood concentration, respectively. The arrows which do not represent the blood flows consider diffusions.

Table IV-1 and Table IV-2 sum up the placental transfer structures' classes models for the group 1 and 2, respectively. They also give a focus on the diffusion apparent transfer constant parameterizations, notably with the sources of data. Those parameters are in dimension of $[v].[t]^{-1}$, expressed either as a permeability times a surface area (e.g., Martin, Oshiro [49]) or as a clearance (e.g., Lin, Fisher [50]). Diffusion apparent parameters can be allometrically scaled to fetal or maternal body mass or they can be made proportional to the syncytiotrophoblast surface or to the placental weight to reflect the increase of placental transfer rate throughout gestation. Table IV-1 and Table IV-2 also provide information on the symmetry of transfer values between both directions. About half models assumed that the diffusional processes were symmetrical between maternal to fetal and fetal to maternal exchanges. Asymmetric parameterization is feasible when animal *in vivo* [52] or human placental *ex vivo* data [62] on xenobiotic transfer are available. In a human model for persistent compounds, Loccisano et al. also recalibrated the diffusional transfer constant with maternal and fetal blood levels observed in biomonitoring studies and found asymmetric values in materno-fetal exchanges [51].

Table IV-1 : Placental transfer structures'classes in group 1 models and diffusion apparent transfer parameterizations

First author	Year	Subst. Nature	Species	Class	Passive diffusion parameter					Source	Reference
					Sym	fBW	mBW	plaW	exchS		
Olanoff	1980	Drug	Rat	H	-	-	-	-	-	-	[157]
Fisher*	1989	Env	Rat	H	-	-	-	-	-	-	[128]
O'Flaherty	1992	Drug	Rat/mouse	D	y	n	y	n	n	arbitrary	[57]
Luecke	1994	Drug	Human	D	y	n	n	y	n	na	[78]
Gray**	1995	Env	Rat	A	y	n	n	y	n	animal <i>in vivo</i>	[79]
Terry	1995	Env	Mouse	H	-	-	-	-	-	-	[59]
Kim	1996	Env	Rabbit	H	-	-	-	-	-	-	[83]
Clewell	1999	Env	Human	D	y	n	y	n	n	animal/human <i>in vivo</i>	[91]
Clewell**	2003	Env	Rat	C	n	n	y	n	n	animal <i>in vivo</i>	[65]
Gentry	2003	Env	Human	D	y	y	n	n	n	na	[158]
Andrew	2008	Drug	Human	D	y	n	n	n	n	na	[7]
Sweeney	2009	Env	Rat/rabbit/human	D	n	n	y	n	n	animal and human <i>in vivo</i>	[80]
Beaudouin	2010	Env	Human	F	y	n	n	n	n	human <i>in vivo</i> (%mBF)	[8]
Valcke	2011	Env	Human	H	-	-	-	-	-	-	[77]
Yoon	2011	Env	Rat/human	D	y	y	n	n	n	arbitrary	[75]
Shintaku**	2011	Drug	Human	C	n	n	n	n	n	ex vivo	[126]
Loccisano	2012	Env	Rat	D	n	y	n	n	n	animal <i>in vivo</i>	[63]
Horton	2012	Drug	Human	H	-	-	-	-	-	-	[88]
Loccisano	2013	Env	Human	D	PFOA: y / PFOS: n	y	n	n	n	human <i>in vivo</i>	[51]
Lumen	2013	Env	Human	E	y	n	y	n	n	model calibration	[40]
Martin	2014	Env	Rat	D	y	y	n	n	n	animal <i>in vivo</i>	[49]
Verner	2015	Env	Human	D	n	y	n	n	n	na	[74]
De Sousa Mendes	2016	Drug	Human	F	n	n	n	y	n	ex vivo	[70]
Sharma	2017	Env	Human	D	n	y	n	n	n	animal <i>in vivo</i>	[73]
Dallmann**	2017	Drug	Human	B	y	n	n	n	y	semi-empirical equation	[89]
Zhang**	2017	Drug	Human	C	y	n	n	n	y	human <i>in vivo</i> /in vitro	[112]
Schalkwijk	2017	Drug	Human	G	n	n	n	n	n	ex vivo	[127]

y = yes; n = no; **Subst.nature** = substance nature; **Sym** = symmetrical; **fBW** = proportional to fetal bodyweight; **mBW** = proportional to maternal bodyweight; **plaW** = proportional to placental weight; **exchS** = proportional to surface of exchange; **Source** = source of information; **mBF** = maternal blood flow to placenta. *For trichloroethylene (TCE). **The considered passive diffusion parameter is set between maternal placental blood (or plasma, as in the following) and fetal placental blood (or plasma, as in the following) in Gray et al., between placenta and fetal plasma in Clewell et al., between maternal placental blood and placenta and between placenta and fetal placental blood in Shintaku et al., between maternal placental blood and fetal placenta in Dallmann et al., between placenta and fetal placental blood in Zhang et al. The notifications placental, maternal or fetal blood are generic and correspond to Figure 3 compartment notifications.

Table IV-2 : Placental transfer structures'classes in group 2 models and diffusion apparent transfer parameterizations.

First author	Year	Subst. Nature	Species	Class	Passive diffusion parameter				Reference
					Sym	fBW	mBW	Source	
Gabrielsson	1983	Drug	Rat/human	J	y	n	n	na	[41]
Gabrielsson	1984	Drug	Rat/human	J	y	n	n	animal <i>in vivo</i>	[42]
Gabrielsson	1986	Drug	Rat/human	J	y	n	n	na	[43]
Fisher*	1989	Env	Rat	J	n	n	n	animal <i>in vivo</i>	[128]
Clarke	1993	Env	Mouse	J	n	n	n	animal <i>in vivo</i>	[58]
Ward	1997	Env	Rat/mouse	J	n	n	n	animal <i>in vivo</i>	[86]
You	1999	Env	Rat	J	n	n	n	animal <i>in vivo</i>	[55]
Gentry	2002	Env	Rat/human	J	y	y	n	na	[53]
Emond**	2004	Env	Rat	L	y	n	n	animal <i>in vivo</i>	[48]
Kawamoto	2007	Env	Rat	J	n	n	n	na	[60]
Clewell**	2007	Env	Human	K	y	n	y	human <i>in vivo</i>	[47]
Verner	2008	Env	Rat/human	J	y	y	n	arbitrary	[71]
Clewell	2008	Env	Rat	J	y	y	n	animal <i>in vivo</i>	[61]
Emond	2010	Env	Rat	J	y	n	n	animal <i>in vivo</i>	[129]
Poet	2010	Env	Rat/human	J	y	y	n	arbitrary	[72]
Martin	2012	Env	Rat	J	y	y	n	animal <i>in vivo</i>	[54]
Gaohua	2012	Drug	Human	I	-	-	-	-	[45]
Lin	2013	Env	Rat	J	n	y	n	animal <i>in vivo</i>	[50]
Crowell	2013	Env	Mouse	J	n	n	n	animal <i>in vivo</i>	[46]
Takaku	2014	Env	Rat/human	J	n	n	n	animal <i>in vivo</i>	[64]
Alqahtani	2015	Drug	Human	I	-	-	-	-	[69]
Emond	2016	Env	Human	J	y	n	n	animal <i>in vivo</i>	[130]
Strikwold	2017	Env	Rat	J	y	n	n	animal <i>in vivo/in vitro</i>	[87]

y = yes; n = no; **Subst.nature** = substance nature; **Sym** = symmetrical; **fBW** = proportional to fetal bodyweight; **mBW** = proportional to maternal bodyweight; **Source** = source of information; **fBF** = fetal blood flow to placenta. *For Trichloroacetic acid (TCA). **The considered passive diffusion parameter is set between placenta and fetus in Emond et al. and between placenta and fetal plasma in Clewell et al.

Figure IV-5 presents the repartition of the models among the different classes. The most largely used structures belong to class D with 12 publications and to class J with 19 publications for group 1 and group 2, respectively. The other structure classes are most of the time used just once. Among the 50 models identified, 29 articles were developed for human (Table IV-1 and Table IV-2). The others were developed for mice, rats or rabbits and 9 publications present both animal and human models. Figure IV-6A suggests that there is no clear pattern in the placental transfer structure according to species. The same conclusion is reached when the structure is examined according to the type of substances studied (Figure IV-6B), according to the symmetry or the asymmetry of the placental diffusional transfer parameters between mother and fetus (Figure IV-6C), or according to the source of information for the placental diffusional transfer parameterization (Figure IV-6D). This conclusion must, however, be qualified, given the low number of models and the fact that D and J classes are predominant.

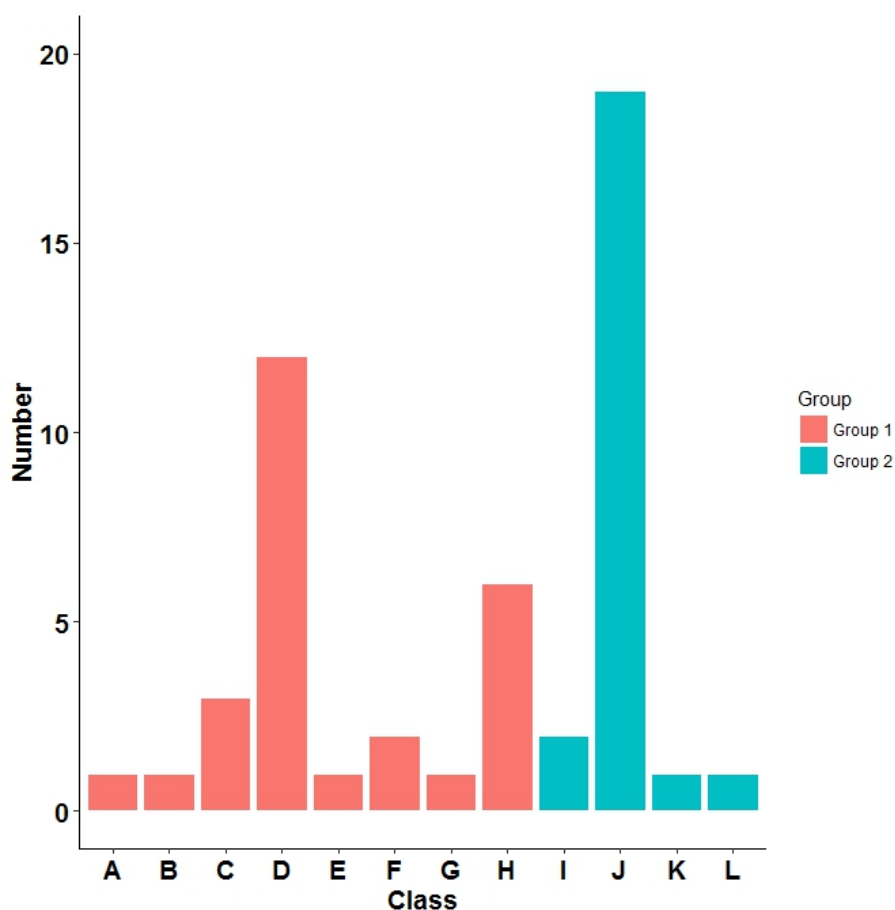


Figure IV-5 : Bar plot of the different structure classes for placental transfer in pPBPK models.

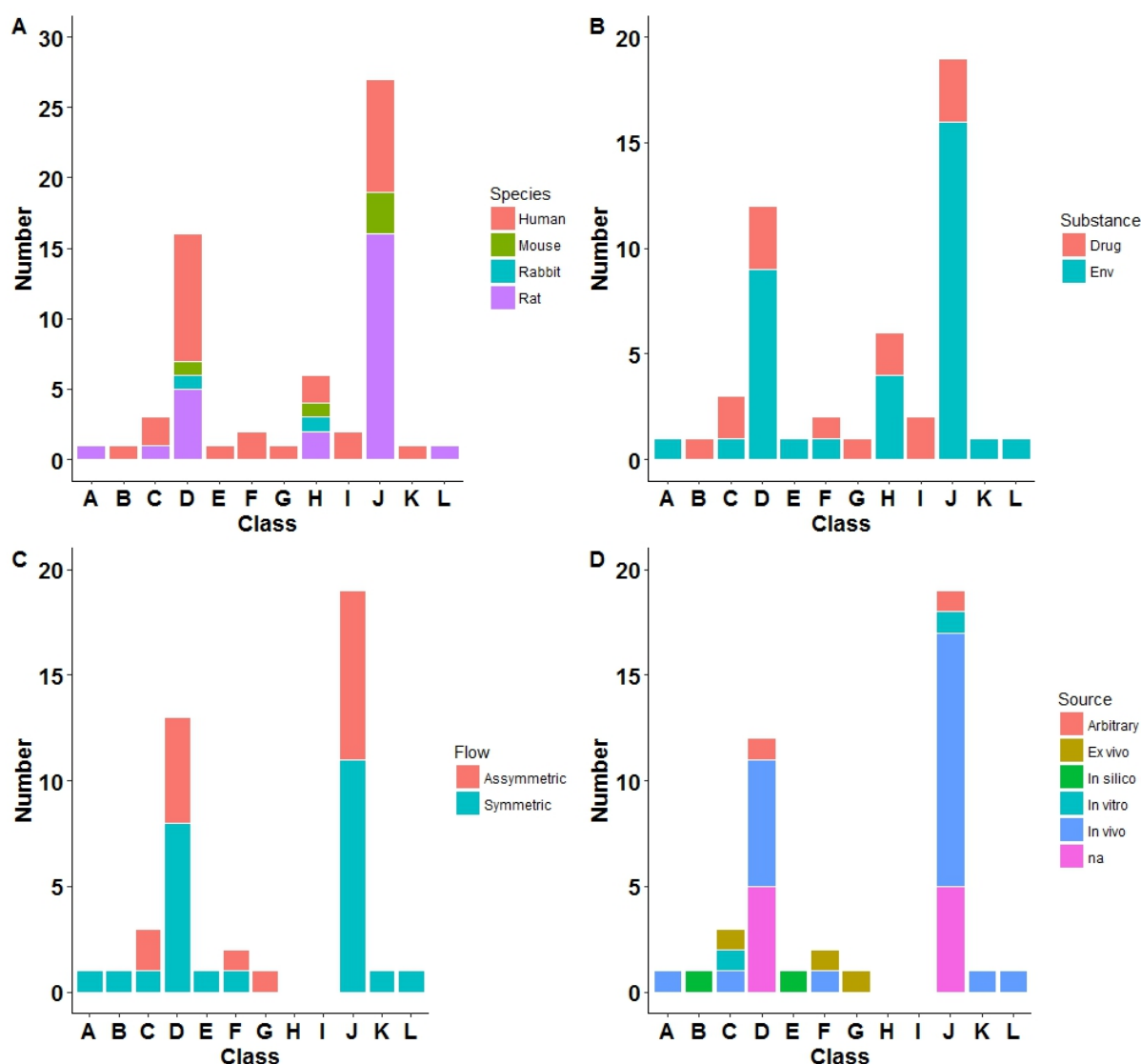


Figure IV-6 : Bar plots of the different structure classes for placental transfer according to (A) species encountered in pPBPK models. A model developed for two or three species is counted two and three times respectively. (B) the type of substances encountered in p-PBPK models. “Env” stands for environmental pollutant. (C) the value setting of the placental diffusion parameters in opposite direction. Models belonging to class H and I were not included since they were flow-limited placental transfer structures. Loccisano et al. (2013) was included twice since the placental diffusion transfer was symmetric for perfluorooctanoic acid (PFOA) and asymmetric for perfluorooctane sulfonate (PFOS). (D) the source of information for placental diffusion parameters parameterization. Models belonging to class H and I were not included since they were flow-limited placental transfer structures.

To study the influence of the placental transfer structure on the maternal and fetal internal doses, we encoded the group 1 and group 2 placental transfer structures (as an example, Class B model is given as Supplementary Material) in GNU MCSim [52] (available at <http://www.gnu.org/software/mcsim/>). For each model structure, we simulated the same exposure scenario to a hypothetical substance. The exposure scenario and the models’

parameterizations are given as Supplemental Material (Table S1). No elimination was included in the maternal nor fetal sub-models to focus on the placental transfer process. Every placental diffusion transfer constant was set to the arbitrary value of $1 [v].[t]^{-1}$ to ensure structures comparability. Furthermore, no active placental uptake/efflux was included in addition to diffusion, as observed in the majority of the reviewed models. The maternal and fetal blood flows to placenta were set at $45 [v].[t]^{-1}$ and $30 [v].[t]^{-1}$ respectively. Figure IV-7A presents the fetal toxicokinetic profiles obtained for each class of group 1 and group 2. We identified four subgroups of transfer according to the time needed to reach an approximate steady-state. That delay increased with the number of diffusion constants between maternal and fetal blood circulations. For instance, the simulated fetal concentrations in B and C classes models (which have two diffusion constants between maternal and fetal blood circulations) reach steady-state in about 340 hours, whereas it takes about 180 hours for models belonging to A, D, E and G classes (which all have one diffusion constant between maternal and fetal blood circulations). The simulated fetal steady-state concentration for the G class model is higher than the other classes because of its lowest total volume (which the sum of volumes of every maternal and fetal compartment) owing to its structure (Table S1). The time to reach steady-state is approximately 120 hours for the F class model. Based on our results, it should be close to 180 hours considering that it comprises a unique diffusion transfer constant between maternal and fetal blood circulations. That difference between the F and A, D, E and G classes might be due to the fact that diffusion is modelled between the tissular sub-compartments in the first case and between blood compartments or blood and tissue compartments in the second case. It should be noted that the similarity of the fetal toxicokinetic profile for several models highly depends on the assumption that only first order processes are involved in the placental transfer. If saturation in one of the diffusion processes was modelled and occurred at the testing dose, the fetal profiles will surely present dissimilarities.

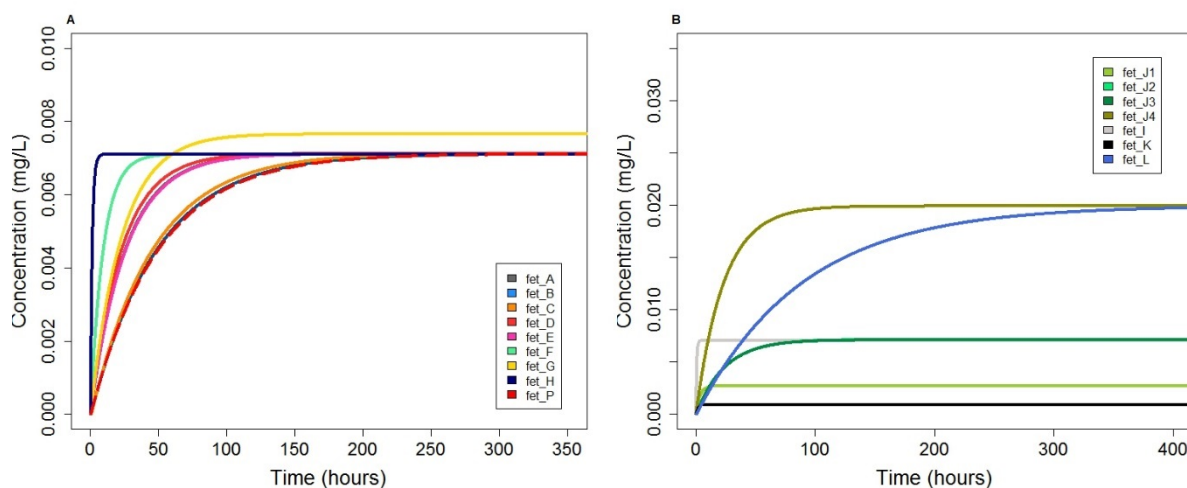


Figure IV-7 : Simulated fetal concentrations

(A) from group 1 models (Fetal PBPK compartment); (B) from group 2 models (Fetoplacental unit, *f* and *fb* compartments). The legend *fet_X* corresponds to the predictions obtained with the class *X* model.

We found four equations describing the J class model structure, *i.e.* the distribution between the fetus and the mother is governed by a simple diffusion. They are presented in Supplementary Material as J1 to J4 classes equations. The class J1 model consider the transfer between the fetal tissue and the placental tissue, as shown in Gentry et al. [53]. Whereas the J2 to J4 classes equations consider that the transfer occurred from the fetal blood and so present a fetal tissue to blood partition coefficient. Some other models assigned to class J do not present placental transfer equations in their publications and do not use a fetal tissue to blood partition coefficient [46, 54, 55], so we supposed that they use the J1 class equation for placental transfer. Figure IV-7B presents the fetal tissue kinetic profiles for group 2 models (classes I, J1, J2, J3, J4 and L) and the fetal blood pharmacokinetic profile for class K model. The steady-state fetal concentrations of class J sub-models reach different values. Simulated fetal steady-state concentrations with the J4 class model was more than seven-fold higher than those obtained with the J1 class model. Those differences came from the ways of including the placental tissue to blood and the fetal tissue to blood partition coefficients in placental transfer equations. It is also interesting to notice, that the simulated fetal concentration profiles with J2 and J3 class models reproduce the fetal profiles simulated (fetal PBPK compartment) by the A, D, E and G classes from group 1. Also, the simulated fetal concentration profile from the I class model reproduces the profile obtained with H class model. Again, we identified four subgroups of transfer according to the time taken to reach steady-state. Results are given as Supplemental Material (Table S2).

For each class, we also simulated the maternal internal dose (results not shown). The different categories of time to reach a new steady-state between model classes were equivalent to those observed with fetal concentration profiles. Nonetheless, the impact of the placental transfer on maternal concentration, defined as the variation in steady-state concentration in the Maternal PBPK compartment, was equal to 5% or less, except for L class models which reaches 10%.

Physiological parameters

In the following, we present the volumes and blood flows parameterization of placental compartments. In animal models, direct measurements of organ weight provide the placental volumes and in humans, several reviews are available for placental volumes parameterization [9, 10, 56].

Rodent pPBPK models mainly use the equations from O’Flaherty [57] to parameterize the dam blood flow to placenta according to embryological age [46, 50, 55, 58-65]. The O’Flaherty gestation model was based primarily on Buelke-Sam data [66, 67] which described the changes in tissue volumes and blood flow rates in rats during pregnancy. The increase in blood flow to the placenta (a mix between yolk sac and chorioallantoic placenta) is given by:

$$F_{pla} = N \times (0.02 \times F_{dec} + F_{cap}) \quad (E5)$$

where N is the number of concepti, F_{dec} the increase in cardiac output per conceptus (in L/day) during the period of the yolk sac prominence and F_{cap} the increase in blood flow (L/day) to the chorioallantoic placenta of the rat after day 12 of gestation. F_{dec} and F_{cap} are both dependent of the embryological age, expressed in days. In humans, several models parameterize placental blood flow according to a uterine blood flow (L/h) regression equation, fraction of gestational age (GA in weeks), reported by Abduljalil [9, 68-70].

$$Uterine\ blood\ flow = 1.71 + 0.2068 \times GA + 0.0841 \times GA^2 - 0.0015 \times GA^3 \quad (E6)$$

Others use the equation for placental blood flow (F_{pla} in L/h) proposed by Gentry [53] which depend on placental volume (V_{pla} expressed in L) [51, 71-73].

$$F_{pla} = 58.5 \times V_{pla} \quad (E7)$$

Some authors compute the plasma flow to placenta as one third of the fetal cardiac output [74, 75] based on ultrasound measurements [76]. In Valcke’s paper [77], the placental blood flow represents 12% of the maternal cardiac output. Luecke [78] and Gaohua [45] proposed an allometric relation function of the total weight and a polynomial formula which depend on gestational age, respectively.

The fetal blood flow to the placenta in animal models [79, 80], when included, was parameterized from sheep data [81, 82] or was derived from the best fit of the model to the experimental data [83]. In humans, the fetal blood flow to the placenta was parameterized with ultrasound umbilical cord blood flow data [76, 84, 85].

Partitioning of substances into the placenta

For all species, the partition coefficient between placental tissues and maternal blood (or plasma, as in the following) is parameterized from different sources depending on data availability. In the absence of data, some authors set it equal to the partition coefficient of another compartment considered to have similar composition as the placenta (*e.g.*, the partition coefficient between rapidly perfused tissues and blood [40, 72, 86] or the liver over blood partition coefficient [87]). Others use an “arbitrary” value [88]. For animal models, it can also be directly estimated with *in vivo* data [55, 61, 63, 83]. In absence of equivalent human parameter value, it has also been set to a value estimated for animals in a human model [47]. Several authors used *in silico* predicted values from physicochemical properties and tissue composition data [89] or *ex vivo* data [70].

A placenta-to-fetal blood (or plasma, as in the following) partition coefficient is defined when the placental tissues and the fetal blood are integrated present in the model. Two cases can be considered: the placental tissues are assumed homogeneous or not. In the first case, the placenta-to-fetal blood partition coefficient can be assumed similar to the placenta-to-maternal blood partition coefficient. This approach is shared by the majority of the models. And most of the time, only one parameter is defined for partition between the placental tissue and blood [39, 55, 69-76, 99]. The placenta-to-fetal blood partition is different from the placenta-to-maternal blood if the model assumes that the maternal and fetal blood compositions differ [10, 90]. For instance, this approach was used for methyl-mercury [91]. Furthermore, in Kim’s model [83], the placenta-to-fetal blood partition coefficient is computed with a maternal blood to fetal blood partition coefficient. When placental tissues are assumed heterogeneous, different tissue to blood partition coefficients can be used for the placental sub-compartments. In the model described in Dallmann et al. [89], the maternal placental interstitial tissue subcompartment to maternal plasma partition coefficient (Figure S1) and the fetal placental interstitial tissue subcompartment to fetal plasma partition coefficient are both computed as proposed by Schmitt [92]:

$$PC_{int,pls} = \left(f_{water}^{int} + \frac{f_{protein}^{int}}{f_{protein}^{pls}} \times \left(\frac{1}{f_u} - f_{water}^{pls} \right) \right) \times f_u \quad (E8)$$

with f_u , f_{water}^{int} , $f_{protein}^{int}$, f_{water}^{pls} and $f_{protein}^{pls}$ the plasma free fraction of a substance, the fraction in water of the interstitial tissue, the fraction in protein of the interstitial tissue, the fraction in water of the plasma considered and the fraction in protein of the plasma considered, respectively. Volume fractions in water, protein, lipids, phospholipids *etc.* are given for the whole placenta and other organs related to pregnancy [10]. The model accounts for the changes of maternal albumin serum concentration, maternal α -1-glycoprotein acid serum concentration and f_u according to fertilization age. The fetal placental intracellular tissue subcompartment to maternal plasma partition coefficient (Figure S1) was computed using QSAR models based on the physicochemical properties of the substance [92-94].

Methods to quantitatively estimate the placental transfers

In this section, we present methods that inform chemical transfer rates through the placenta. Those are *in silico* models, *in vitro* cell systems, *ex vivo* placental perfusion systems, animal and human data. They are discussed from the perspective of their contribution to the development or evaluation of pPBPK models.

In silico models

Several types of *in silico* models have been used in the literature. A semi-empirical equation that calculates the apparent permeability constant expressed in $[v].[t]^{-1}$ has been proposed by Dallmann et al. [61]. This is based on 2 parameters: the logarithm of the membrane affinity and the efficient molecular weight (*i.e.*, considering the presence of halogen atoms in the molecule). Although this approach is easy-to-use and interesting in a high-throughput perspective, the semi-empirical equation rationale is not given.

Quantitative Structure-Property Relationships (QSPRs) are statistical models which link a biological property to physico-chemical descriptors of a substance. Several QSPRs have been developed to predict the transfer of drugs and/or chemicals through the placental barrier in the form of a transfer index or a concentration ratio of fetal to maternal (F:M) blood [95-100]. Giaginis et al. [95] collected clearance index (CI) values for 88 compounds from *ex vivo* placental perfusion experiments with drugs belonging to different therapeutic classes (analgesic, neuroleptic, antiviral *etc.*). From this dataset, Zhang et al. [98] developed a QSPR defined by 48 molecular descriptors. The model was deemed to be robust with a good predictive

potential ($r^2 = 0.9$, $q^2 = 0.7$). Takaku et al. published a QSPR based on 3 descriptors using *in vivo* human F:M ratio data [100].

Both QSPRs found a negative correlation between the molecular weight and chemical placental transfer. Otherwise, conclusions on the relation between the polarity descriptors (Topological polar surface area, TopoPSA, and maximum E-state of hydrogen atom, Hmax) and placental transfer were dissimilar between the two QSPRs. In Takaku's paper, TopoPSA and Hmax were positively correlated to chemical placental transfer while Zhang's QSPR described a negative contribution. Takaku et al. assumed that the impact on the interaction of compounds with blood lipids is ignored when *ex vivo* data are used in QSPR development, because those experiments use a buffer as a proxy for maternal and fetal bloods. The latter failed to reproduce the difference of lipid blood content between maternal and fetal blood *in vivo*. This would promote the transfer of low polarity compounds because of the high lipid content in the membrane, leading to the negative values of the polarity descriptors [100]. They also assume that the positive values found for polarity descriptors in their QSPR might be attributed to the influence of transporters on hydrophilic substances transfer.

The QSPRs currently available show the same limitations as their data sources, i.e. they are adequate to predict the placental transfer rates at the end of the pregnancy. Their predictions could be interpreted together with a pPBPK model to account for the maternal and fetal toxicokinetics and extrapolate to other gestation periods. For instance, the QSPR estimates could be used as a basis for fitting placental transfer parameter. However, no such methods were found in the literature.

In vitro models

Choriocarcinoma cells (BeWo, Jeg-3 and JAR cells) can be used to study transcellular transport between an apical (maternal-like) and a basolateral (fetal-like) compartments which mimic the bi-compartmental structure of the placenta. They form tight-junctioned monolayer when cultured on semi-permeable membrane and display many of the biochemical and morphological characteristics reported for *in utero* invasive trophoblast cells [101] but some functions should be altered since they derived from placenta choriocarcinoma. For instance, the active transport should be decreased since the levels of multidrug resistance (MDR) 1/P glycoprotein (Pgp) mRNA and protein expression were reduced in BeWo and JAR cells compared to trophoblast primary cells [102]. The BeWo cell line is particularly attractive because it is stable and grows to a confluent monolayer in a relatively short period of time [103]. Apparent permeability (P_{app} usually in cm/s) for the *in vitro* system can be estimated:

$$P_{app} = \frac{Q}{A \times t \times C_d} \quad (E9)$$

where Q is the amount of substance in the receiver chamber at time t , A is the diffusion surface area and C_d is the concentration of substance in donor chamber. It should be corrected for the influence collagen-coated polycarbonate membranes to yield the apparent permeability coefficient (P_e) of the BeWo monolayer.

$$\frac{1}{P_{app}} = \frac{1}{P_c} + \frac{1}{P_e} \quad (E10)$$

where P_c is the apparent permeability coefficient of the collagen-coated polycarbonate membrane alone.

For a test set of 11 compounds, the relative P_{app} to antipyrine in the *in vitro* BeWo model were in good correlation with the transfer indices from *ex vivo* studies reported in the literature [104]. Parallely, Poulsen et al. [105] show for caffeine, benzoic acid glyphosate and antipyrine that although both the *in vitro* and *ex vivo* models classify the steady-state percentage of substance transported in a similar rank order, the time to equilibration observed for the *in vitro* system is ten time longer than for the placental perfusion experiments. Unlike in placental perfusion model, the choriocarcinoma system do not capture the multilayered structure of chorionic villi and do not integrate placental blood flows, rendering difficult the extrapolation to *in vivo* situations.

Several recent works proposed new *in vitro* systems which may be closest to *in vivo* conditions. To account for barrier function of endothelial cells, Aengenheister et al. developed a co-culture approach of BeWo b30 cells, a clone of BeWo cells, and placental microvascular endothelial cells (HPEC-A2) under static and shaken conditions [106]. The co-culture transfer model was tested with four substances and two polystyrene nanoparticles [106]. The authors measured fetal-like basolateral amount change over 24 hours. For antipyrine and indomethacin, they concluded that translocation profiles across either BeWo and HPEC-A2 monolayers or the co-culture were similar. Previously, Lee et al. [107] and Blundell et al. [108] developed bilayers *in vitro* microfluidic systems, properly called placenta on-a-chip systems. To reproduce the trophoblasts layer Lee et al. used Jeg-3 cells and Blundell et al. used BeWo cells. For the endothelial layer, Lee et al. used human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) and Blundell et al. used human primary placental villous endothelial cells (HPVECs). Both publications present the percent rate of glucose transfer from the maternal-like to the fetal-like compartments supposedly at the final time. The rate of glucose transfer was calculated as the

percentage of venous fetal concentration of a substance with respect to the maternal concentration. Lee et al. also computed a glucose permeability coefficients (GP) and a glucose permeability coefficient of an unsupported cell monolayer (GP_{UM}) which respectively correspond to the definition of a P_{app} and a P_e . Another recent article assesses the adverse impact of nanoparticles on placental barrier with a placenta on-a-chip microdevice system [109]. The placental barrier integrity was partly captured by microscopy measures of the transfer of FITC-dextran (MW 10000 Da) across the placental barrier. Finally, further improvements have been made in glucose [110] and cholesterol [111] transfer studies using primary trophoblast cells isolated from healthy placentas delivered at term, attempting to bypass choriocarcinoma cells limitations. They might later be applied to study the diffusion of xenobiotics, as well as intracellular metabolism, paracellular contributions and carrier-mediated mechanisms influencing the vectorial transport of molecules.

Several works demonstrated that such *in vitro* data are valuable for the development of pPBPK models [34, 87, 112]. For a series of phenolic compounds, Strikwold et al. extrapolated the apparent placental diffusional constants from P_{app} values estimated with a BeWo b30 cell-based system and used them into a rat pPBPK model [87]. To estimate the placental diffusion of a substance, the P_{app} value was scaled to an *in vivo* transplacental diffusion clearance rate with the measured P_{app} value of antipyrine and the *in vivo* measured antipyrine clearance rate [113] scaled to the 11th gestational day. Zhang et al. developed a similar approach with midazolam as the reference compound [34, 112]. The unbound transplacental passive diffusion clearance of two therapeutic compounds (zidovudine and theophylline) were computed using their *in vitro* apparent permeability P_{app} values and the *in vivo* diffusion clearance of midazolam estimated from umbilical vein plasma concentrations [114].

Ex vivo placental perfusion systems

The first placental *ex vivo* system was published by Panigel et al. [115] and was then improved [116, 117] notably with the isolated perfused cotyledon model. The latter consists in the perfusion of a placental lobule, which contains a cotyledon, at the interface of a maternal-like and a fetal-like chambers. *Ex vivo* methods reconstitute structurally the anatomy of the site of transfer and temporally mimics experimentally the physiological conditions of a human placenta in the third trimester of pregnancy or at term [101]. The collection of absolute chemical content in the three compartments (maternal-like, placental, fetal-like) over time allows to estimate the transfer rates of substances through the placenta. The maternal/fetal circulation systems can be “open/open” (*i.e.*, the single pass model), “open/closed”, “closed/open” or

“closed/closed” (*i.e.*, the dual recirculating model), with “open” qualifying a non-recirculating perfusate and “closed” a recirculating one. The dual recirculating model is close to physiologic conditions and allows studying chemical distribution (percentage of transfer) in the system and exploring involved mechanisms, whereas an open circuit is used sequentially to compute clearances under steady-state condition in maternal-like chamber [118]. The transfer rate estimated for a chemical is often normalized by antipyrine transfer measures to account for inter-placental and experimental variability (difference in the flow rates, the use of perfusion medium, the use of plasmatic proteins or the surface area of exchange *etc.*). This reference compound is an intermediate lipophilic substance which does not bind to plasma and tissue proteins, is not metabolized in the placenta and diffuses passively through lipid membranes [118]. Hutson et al. evaluated the *ex vivo* system predictions for F:M concentration ratios at steady-state against *in vivo* umbilical cord-to-maternal blood (C:M) concentration ratios and observed a significant correlation [119] (F:M ratios were adjusted for the differences in protein binding and pH between fetal and maternal bloods and outliers were excluded, $r^2 = 0.85$, $p < 0.001$).

The computation of the transfer rates from the *ex vivo* experiments differ between authors. It can be expressed as a transfer rate constant or a clearance [118]. Most of the time, the results are given as a ratio of the selected output with the corresponding output for antipyrine. The ratios are either transfer indexes (TIs) [120] or clearance indexes (CIs) [121]. Ala-Kokko et al. [118] define the latter as the rate of extraction of a compound from the maternal circulation towards the fetal circulation, and integrate the fetal perfusion rate parameter in its computation. Other publications [122-124] computed, for a specific period of time (generally up to 90 min), the fetal transfer rate (FTR, ratio of venous fetal concentration of a substance over maternal concentration) and a clearance index (CLI) as the ratio of the FTR of a substance over the FTR of antipyrine (the fetal perfusion rate is not included in CLI computation).

The placenta can act as a reservoir for some lipophilic compounds. The *ex vivo* system offer to estimate placental tissue binding. For instance, tacrolimus (an immunosuppressive drug) was observed to strongly accumulate in placental tissues but did not reach the fetal-like compartment [125]. In addition to placental and fetal chemicals exposure assessment, the *ex vivo* placental perfusion model allows to study the effect of endogenous (albumin, biogenic amines *etc.*) or exogenous substances on placental transfer and fetal perfusion [101].

Although they are static measurements, FTRs, CLIs, CIs and TIs could be used in pPBPK modeling as steady-state values for placental diffusional transfer parameter estimation.

However, those *ex vivo* system outputs summary information and more dynamic data are of greater interest for toxicokinetic model development. Some authors scaled *in vivo* placental diffusion rate with *ex vivo* experimental raw data for pPBPK model parameterization [70, 126, 127]. In this attempt, researchers firstly compute a rate accounting for a single cotyledon with *ex vivo* fetal and maternal reservoirs concentration-time data [70, 127]. Although they share a similar approach, De Sousa Mendes et al. estimate this diffusion rate with a non-linear mixed effect model [70] whereas Schalwijk et al. used the slope of the natural log concentration time profile of the perfusion reservoir [127]. Schalwijk et al. estimate asymmetric values of exchange between the maternal-like and fetal-like reservoirs. Secondly, the estimated diffusion parameter for a single isolated cotyledon were scaled to the whole placenta. De Sousa Mendes et al. used the volume ratio between the placenta and the cotyledon, and Schalwijk et al. the average number of cotyledons per placenta.

Animal models

Animal-based experimental methods are the main information supplier of placental diffusional transfer rates in pPBPK modeling studies (Table IV-1 and Table IV-2) mainly as they are easy to operate with low inter-individual variation because of inbred animals, they offer to study placental transfer at different gestation ages and are whole body system which integrate the physiological changes due to pregnancy. *In vivo* animal data were used both in animal [50, 58, 79, 86, 128, 129] and human [73, 130] pPBPK models and most of the time for environmental chemicals. The experiments were conducted in different animal species (rats, mice, guinea pig, rabbits, sheep, pig, non-human primates *etc.*). *In vivo* studies consist in sampling biological matrices (blood, urine, feces, placenta *etc.*) in the mother and the fetus(es) at different times after the administration of a defined dose of chemical by a specific maternal route. The multiple maternal and fetal concentration time profiles permit to estimate mother-to-fetal and fetal-to-mother diffusional transfer constants. Moreover, it is noteworthy that animal studies allow to examine chemical accumulation in placental and fetal tissues.

However, *in vivo* animal models present some limitations for translation to human due to differences in placental macrostructure, maternofetal tissue layers type and hemodynamics. The human placental villous internal structure and multi-villous blood flow pattern is shared with macaques while mice, rats, rabbits and guinea pig show labyrinthic placental structures and countercurrent blood flows [131]. In humans, the structure of tissue layers which separate maternal and fetal bloods, defined by Grosser classification [132], is haemomonochorial. Among laboratory animals, guinea pig, chinchilla and rhesus monkey present

haemomonochorial placental barrier and are then relevant for animal-to-human extrapolation. Furthermore, the number of fetuses per litter and duration of gestation are close to human values [133]. However, the placental active transport capacity of an animal model will depend on the level of expression of specific transport proteins located in the trophoblast and fetal endothelial cells. Since transporters are substrate-specific, the assessment of the active transport of hydrophilic compounds will probably necessitate high specificity in animal models or the use of genetically modified animals.

Human data

Although drug and chemical exposure studies in pregnant women are limited, maternal blood and tissues sampling during gestation, and cord blood sampling near the time of delivery are valuable sources of information in perinatal exposure assessment [118]. In drug monitoring studies (most of the time for drugs with narrow therapeutic windows or used in fetal therapy), numerous single blood samples from different pregnant women are joined (a same pregnant women could also be sampled at different occasions). When they are available, single cord samples are paired to maternal samples at delivery. Time between administration and collection are recorded allowing to draw maternal and fetal blood concentration-time profiles, informing about transplacental transfer for a short time period. Those data are often used in population pharmacokinetic studies attempting to explain between-subject variabilities with various pertinent covariates [134]. Multiple samples can also be collected in only one mother to establish an individual maternal time-course profile [12]. For environmental pollutants, general population biomonitoring studies give a picture of concentration levels in biological matrices for many compounds in a specific population. Maternal blood or urine can be sampled across all gestation period, at delivery and postpartum [135, 136]. Direct parent compound measures are not always feasible, notably for rapid metabolized compounds, and sampling the metabolites as biomarkers is common. Some studies provide concentration data in other types of fetal or neonates matrices like teeth [137], meconium [138] or amniotic fluid [139].

Cord blood sampling at term serves as a proxy for fetal blood. It allows computing a F:M blood concentrations ratio which reflects the degree of chemical transfer from the mother to the fetus at birth [140]. The F:M ratio should be interpreted with caution. For substances with short biological half-life, this output is highly variable, even on a time scale of a few hours. The partitioning between cord and maternal blood will depend on the time spent between sampling and the last exposure. Therefore, frequency and duration of mother's exposure, relative timing of sampling of maternal and cord bloods, and the time of delivery are needed to correctly

interpret a F:M ratio [27]. Ideally, if population toxicokinetic measures are available, a ratio based on the area under the curve (AUC) would be more desirable since it is more representative of exposures. Also, the concentration-based F:M ratio does not provide any information about distribution of a substance within the fetal tissues. In this perspective, Cao et al. measured bisphenol A in placental tissue and liver samples from aborted fetuses (fetal age from 10 to 20 weeks) from 1998 to 2008 [141]. In 2014, Aylward et al. published a review on available maternal and cord blood concentration data in literature [6]. It provides data from more than 100 studies on F:M concentration ratios for persistent environmental pollutants (organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, perfluorinated compounds *etc.*). On that basis, chemical classes with a high degree of placental transfer were identified. The reported ratios of central tendency measures were generally between 0.1 and 1 indicating that cord blood concentrations were lower or equal to maternal concentrations. For some compounds, like brominated flame-retardant compounds, polyaromatic hydrocarbons or metals, the reported ratios of central tendency measures were above 1. Reported data did not always come from maternal/infant pairs and ratios were computed either on a wet weight basis or with lipid adjusted measurements. Note that lipid concentrations are three-time higher on average in maternal serum than in cord serum [142]. The review highlighted the high degree of point estimates variations for a given chemical across studies (an order of magnitude or more), with an inability to discern uncertainty from true variability.

Maternal and fetal sampling data have been used to inform placental transfer rates in pPBPK models, mostly for environmental chemicals (Table IV-1 and Table IV-2). For instance, after transposing transfer parameters from a previous rat model for PFOS and PFOA [63] to a life-stages PBPK model in human [51], Loccisano et al. re-calibrated those parameters to yield the human maternal:fetal concentration ratios observed at delivery in biomonitoring studies. Authors also frequently used maternal concentration-time data to evaluate the pPBPK model simulations [89, 112]. De Sousa et al. evaluated the capacity of their pPBPK model to predict maternal and fetal concentration profiles after nevirapine intake in late pregnancy with drug monitoring observations for mothers and fetuses [70].

Discussion

The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) theory hypothesizes that the fetal environment during critical periods of development and growth may influences individual's short- and long-term health [143]. However, human fetal internal chemical exposure is difficult to assess throughout gestation due to ethical reasons. *In silico* tools as

pPBPK models can simulate the fetal internal exposures in several organs at different times of the pregnancy as an alternative. These models rely on indirect or incomplete data, *e.g.*, *in vitro*, *ex vivo*, animal to inform their placental transfers parameters. Those exposures depend on maternal and fetal ADME processes but also mainly on placental transfers of chemicals.

In pPBPK modeling publications, the choice of the placental transfer structure is rarely discussed. However, we demonstrated, using model simulations with the various placental transfer framework identified in the scientific literature, that the structure impacts fetal toxicokinetics, *e.g.*, the time to reach steady-state after a substance single dose in a closed model (No elimination was included in maternal or fetal sub-models to focus on the placental transfer process). Our model simulations showed that different structures can lead to similar maternal and fetal profiles. In addition to matching the prediction objectives of a particular study, the choice of the model structure should consider the number of parameters to inform and the complexity of the model. For instance, we recommend using J2 or J3 class equations for placental transfer if no fetal sub-model is included. In our simulation scenario, they reproduced the simulated profiles obtained with A, D, E and G classes equations in both the time to reach steady-state and the fetal internal concentration.

Further efforts to account for placental structural properties which impact passive diffusion should be integrated in pPBPK models. Although the maternal blood perfusion from spiral arteries is efficient only around the 12th week of GA, this modification in the placental transfers between the first and second trimesters is rarely described in pPBPK models. A two-sequence structure would better describe the early and late transfers to the fetus and the resulting fetal exposure. These two phases are present in the new “P” class structure we propose. The early phase structure consists in three placental compartments: maternal flow-limited placental tissue, diffusion-limited intervillous space, and fetal flow-limited placental tissue (Figure IV-8). The latter switches to an E class structure when the time of the intervillous space perfusion by spiral arteries is reached. The structural reorganization (lumping of the maternal placental tissue and intervillous space) can be simply simulated by a parametric change, setting the diffusion between maternal placental tissue and intervillous space to a very high arbitrary value. Given the uncertainty upon the maturation of the utero-placental circulation in the first trimester (lacunae, trophoblastic plugs etc.), we assumed that the diffusional constant between the maternal placental tissue and the intervillous space compartment stands for the limitation of transfer during this period and was defined as a percentage of the maternal blood flow. The choice of a diffusion process is supported by the assumption that the trophoblast cells meet

some maternal blood during their incursion within the endometrial mucosa based on several articles [17, 26, 144]. However quantitative data are lacking for a proper parametrization of this process. We simulated fetal internal concentration, with the same single dose exposure scenario used previously, with the early and late phases P class placental transfer structures (parameterization is shown in Table S4). As expected, the model reproduces the B and C classes' profiles with the early phase structure (Figure IV-7), and as the A, D, E and G classes' profiles with the late phase structure (not shown).

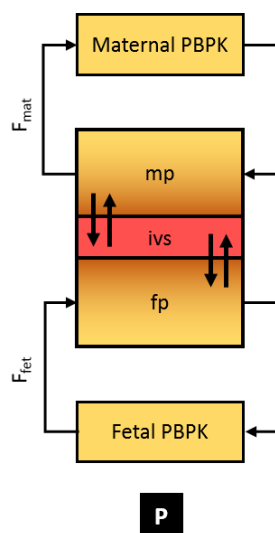


Figure IV-8 : Class P model placental transfer structure (early phase)

The yellow compartments represent a maternal or a fetal PBPK sub-model. The yellow-red gradient boxes represent the placental tissue compartments. The red box represent blood in the intervillous space. The symbols mp, fp and ivs refer to maternal and fetal placenta and intervillous space, respectively. F_{mat} and F_{fet} represent maternal and fetal blood flows to placenta, respectively. C_{blood} and $C_{bloodfet}$ refer to maternal and fetal blood concentrations, respectively. The arrows which do not represent the blood flows consider diffusions.

In almost every pPBPK model reviewed, passive diffusion is included. However, active transport and metabolism in the placenta are often neglected, contributing to much uncertainty in fetal exposure assessment of potential substrates [29, 145]. We identified six pPBPK models which included an active mechanism of placental uptake/efflux (Table IV-3) in addition to diffusion. The majority were developed for perchlorate and iodide kinetics in rats and humans [40, 47, 65, 80]. These models included a unidirectional uptake from the mother to the fetus which was described with Michaelis-Menten parameters (K_m and V_{max}). The K_m were taken from thyroid slices data [146, 147], and the V_{max} were estimated during model calibration. Among the 50 reviewed publications, five [34, 73, 78, 126, 148] included an elimination parameter from the placental compartment which can be considered as a placental metabolism. For instance, Sharma et al. integrated the glucuronidation of bisphenol A in the placental

compartment in their pPBPK model [71]. They extrapolated to *in vivo* K_m and V_{max} parameter values obtained from a hepatic cell-line with data on bodyweight, placental volume and microsomal content. Furthermore, Shintaku et al. and De Sousa Mendes et al. estimated a first-order elimination constant by fitting placental *ex vivo* data to account for placental metabolism [126, 148]. In a recent paper, Zhang et al. have shown through simulations that placental metabolic or placental transport clearances can significantly determine fetal drug exposure if the magnitude of these clearances is comparable to that of passive diffusion (likely for hydrophilic substances) [34]. Because we focus on the transplacental transfer in pPBPK models, this review did not address certain aspects influencing the fetal internal exposure such as the fetal metabolism. Although the latter is rarely included in pPBPK models, the presence of metabolic enzymes has been reported in fetal hepatocytes [149, 150]. Furthermore, levels of fetal hepatic cytochrome P450 enzymes vary with fetal development [151]. Levels of transport proteins and metabolic enzymes in the placenta also change during pregnancy and could impact the transplacental transfer of chemicals [152]. For instance, the expression of ABCB1 proteins in the apical membrane of syncytiotrophoblast decreases throughout pregnancy [14]. Despite this, little is quantitatively known about their ontogeny in placental cells [153]. Some researchers have attempted to do an “expression cartography” of trophoblast drug transporters genes in early and late gestation based on ARNm expression in trophoblast primary cells [154].

Table IV-3 : Placental active transport parameterization in gestational pPBPK models.

First author	Year	Species	Class	Active transport				Comments, reference
				Dir	Sym	fBW	mBW	
Clewell	2003	Rat	C	m → f	n	n	y (V_{max})	Perchlorate: Km obtained from thyroid slices data, [146] Iodide: Km obtained from sheep thyroid slices data, [147] Vmax source unknown
Clewell	2007	Human	K	m → f	n	n	y (V_{max})	Km and Vmax were set to rat value in absence of human data
Sweeney	2009	Rat, rabbit, human	D	m → f	n	n	y (V_{max})	Human Km obtained from thyroid slices data, [146] Human Vmax estimated from pregnant rat data of iodide uptake in other tissues
Yoon	2011	Rat, human	D	m → f	n	y (V_{max})	n	Parameters were varied until the active transfer became more than 95% of the flux to the fetal side
Lumen	2013	Human	E	m → f	n	n	y (V_{max})	Km obtained from thyroid slices data, [146] Values of Vmax were fitted during model calibration
Zhang	2017	Human	C	m → f & f → m	n	n	n	Set to zero before quantitative proteomic data

y = yes; **n** = no; **Dir** = direction; **Sym** = symmetrical; **fBW** = proportional to fetal bodyweight; **mBW** = proportional to maternal bodyweight; **Source** = source of information.
m → **f** = maternal to fetal. **f** → **m** = fetal to maternal.

Some other aspects of the available models could be improved in future developments. Although membrane thickness is a parameter of Fick's law, the thinning of the trophoblast layer is not accounted for in pPBPK models published so far. Its integration will probably not impact much the maternal kinetic profile of a substance. However, the time to reach steady-state in fetal compartments, after a maternal exposure in the late pregnancy, might be reduced since the diffusion transfer rate is higher. The placenta-to-fetal blood partition coefficient value was set equal to the placenta-to-maternal blood partition coefficient in almost every reviewed models despite the fact that lipid concentration in maternal blood is different from fetal lipid concentration [142]. However, the placenta-to-fetal blood partition coefficient should be a highly sensitive parameter for fetal concentration. When possible, we recommend using a specific value for this critical parameter. When maternal and fetal placental tissues are assumed homogenous, modelers could use a fetal to maternal blood partition coefficient, as proposed by Kim et al. [83]; and when placental tissues are assumed heterogeneous, partition coefficients could be computed with an algorithm that consider their compositions.

The main difficulty in diffusion-limited placental transfer modeling might be the estimation of the diffusion rate throughout all gestation. It is generally inferred from animal *in vivo* kinetic studies, but not always scaled to the target species. Also, expensive and time-consuming animal-based methods are not suitable for high-throughput safety assessment [155], while ethical and economic reasons are motivating a reduction in the number of animal studies. Human data are often only one point at term per subject with large interindividual variations. Despite strong assets, the *ex vivo* methodology presents some limits: a low experimental success rate, the need of fresh placentas and it cannot be used to determine transfer in the first trimester. It does not seem appropriate for high throughput either [106]. *In vitro* methods can meet this challenge but are criticized for their lack of effective representation of complex *in vivo* systems. *In silico* tools are promising in high throughput perspective, but as mentioned previously, the QSPRs show the same limitations as their data sources. Although of interest, in our opinion, there is no QSPR model to predict apparent permeabilities from trophoblastic cells data. Such a model would provide high-throughput estimates of placental transfer for pPBPK models.

Fetal exposure to xenobiotics during the first trimester is thought to be critical for development. Unfortunately, most of the pPBPK models are based on the placental structure at the end of pregnancy, preventing to correctly estimate fetal risks. Here, the P model provides a new mechanistic based approach to better characterize the relationship between the exposure dose and the adverse effects by modeling the fetal internal exposure during this window of

sensitivity. Based on physiological observations, the model can simulate the fetal internal exposure of a xenobiotic during the whole gestation period, including the first trimester. This model could be implemented in a generic pPBPK model and used in risk assessment to better characterize the fetal exposures. For instance, the model can help in estimating the fetal internal chemical exposure threshold values associated with maternal biomonitoring equivalents at each trimester for a series of compound, or it can predict the fetal internal levels of cumulative pollutants based on maternal or cord blood biomonitoring data. Furthermore, this model can also be suitable in an exposome approach by integrating the gestation exposure dynamics in epidemiological studies analysis to provide better understanding of the link between prenatal exposure and health effects.

In conclusion, our review highlights the various practices to account for chemical placental transfers in pPBPK modeling. They are eight transfer structures when a fetal sub-model is included (group 1) and four if not (group 2). Two structure classes are more used than others, D class and J class structures for group 1 and group 2 models, respectively. That must be qualified by the fact that the recent publications tend to the development of much more complex structures (*e.g.*, A and B classes) for group 1 models, while the J class model presents different sub-classes. It seems that there is no clear consensus in the field. We also underline the fact that information available for placental transfer parameterization (partition coefficients, blood flows, diffusion constants *etc.*) and their justification were unequal across the reviewed articles. Placental transfer in pPBPK modeling is promised to further development to improve fetal pharmacokinetic modeling. This will require the development of new quantitative data to evaluate the models, and enzyme expression data to describe metabolism and active transport in the placenta. The availability of such data for different phases of gestation would certainly improve the quality of developmental toxicity assessment.

Acknowledgements

We thank Clémentine Garoche for drawing Figure IV-1.

Funding

This work has received funding from the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation programme under Grant Agreement No 825712 (OBERON project).

References

1. Saoudi, A., et al., Prenatal exposure to lead in France: Cord-blood levels and associated factors: Results from the perinatal component of the French Longitudinal Study since Childhood (Elfe). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2018. **221**(3): p. 441-450.
2. Philippat, C., et al., *Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth*. *Environmental Health Perspectives*, 2012. **120**(3): p. 464-470.
3. Howard, S.G., Developmental Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes Mellitus. *Frontiers in endocrinology*, 2018. **9**: p. 513-513.
4. Heindel, J.J., et al., Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology*, 2015. **156**(10): p. 3416-3421.
5. Sturza, J., et al., Prenatal exposure to multiple pesticides is associated with auditory brainstem response at 9months in a cohort study of Chinese infants. *Environment International*, 2016. **92-93**: p. 478-485.
6. Aylward, L.L., et al., *Relationships of chemical concentrations in maternal and cord blood: a review of available data*. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2014. **Part B**(17): p. 175–203.
7. Andrew, M.A., M.F. Hebert, and P. Vicini. Physiologically based pharmacokinetic model of midazolam disposition during pregnancy. in 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2008.
8. Beaudouin, R., S. Micallef, and C. Brochot, A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2010. **57**(1): p. 103-116.
9. Abduljalil, K., et al., Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 2012. **51**(6): p. 365-396.
10. Dallmann, A., et al., Gestation-Specific Changes in the Anatomy and Physiology of Healthy Pregnant Women: An Extended Repository of Model Parameters for Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 2017. **56**(11): p. 1303-1330.
11. Ke, A.B., et al., A physiologically based pharmacokinetic model to predict disposition of CYP2D6 and CYP1A2 metabolized drugs in pregnant women. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 2013. **41**(4): p. 801-813.
12. Jogiraju, V.K., et al., Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to predict drug disposition in pregnant populations. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 2017. **38**(7): p. 426-438.
13. Corley, R.A., et al., Evaluation of Physiologically Based Models of Pregnancy and Lactation for Their Application in Children's Health Risk Assessments. *Critical Reviews in Toxicology*, 2003. **33**(2): p. 137-211.
14. Myllynen, P. and K. Vähäkangas, Placental transfer and metabolism: An overview of the experimental models utilizing human placental tissue. *Toxicology in Vitro*, 2013. **27**(1): p. 507-512.

15. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *What is the placenta?* American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2015. **213**(4): p. S6.e1-S6.e4.
16. Myren, M., et al., *The human placenta – An alternative for studying foetal exposure.* Toxicology in Vitro, 2007. **21**(7): p. 1332-1340.
17. Gude, N.M., et al., *Growth and function of the normal human placenta.* Thrombosis Research, 2004. **114**(5): p. 397-407.
18. Beghin, D., *Le passage placentaire des médicaments.* Revue de médecine périnatale, 2014. **6**(1): p. 12-20.
19. Rothbauer, M., et al., A comparative study of five physiological key parameters between four different human trophoblast-derived cell lines. Scientific Reports, 2017. **7**(1): p. 5892.
20. Fowden, A.L. and A.J. Forhead, *Endocrine Regulation of Feto-Placental Growth.* Hormone Research in Paediatrics, 2009. **72**(5): p. 257-265.
21. Giaginis, C., S. Theocharis, and A. Tsantili-Kakoulidou, *Current toxicological aspects on drug and chemical transport and metabolism across the human placental barrier.* Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2012. **8**(10): p. 1263-1275.
22. Griffiths, S.K. and J.P. Campbell, *Placental structure, function and drug transfer.* Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, 2015. **15**(2): p. 84-89.
23. Huppertz, B., *The anatomy of the normal placenta.* Journal of Clinical Pathology, 2008. **61**(12): p. 1296.
24. Lewis, R.M., et al., The Placental Exposome: Placental Determinants of Fetal Adiposity and Postnatal Body Composition. Annals of Nutrition and Metabolism, 2013. **63**(3): p. 208-215.
25. Aherne, W. and M.S. Dunnill, *Morphometry of the human placenta.* British Medical Bulletin, 1966. **22**(1): p. 5-8.
26. Burton, G.J., et al., Uterine Glands Provide Histiotrophic Nutrition for the Human Fetus during the First Trimester of Pregnancy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(6): p. 2954-2959.
27. Sastry, B.V.R., *Techniques to study human placental transport.* Advanced Drug Delivery Reviews, 1999. **38**(1): p. 17-39.
28. Shu-Feng, Z., et al., *Placental Drug Disposition and Its Clinical Implications.* Current Drug Metabolism, 2008. **9**(2): p. 106-121.
29. Syme, M.R., J.W. Paxton, and J.A. Keelan, *Drug Transfer and Metabolism by the Human Placenta.* Clinical Pharmacokinetics, 2004. **43**(8): p. 487-514.
30. Prouillac, C. and S. Lecoeur, The Role of the Placenta in Fetal Exposure to Xenobiotics: Importance of Membrane Transporters and Human Models for Transfer Studies. Drug Metabolism and Disposition, 2010. **38**(10): p. 1623.
31. Gundacker, C., et al., *Genetics of the human placenta: implications for toxicokinetics.* Archives of Toxicology, 2016. **90**(11): p. 2563-2581.
32. Jovelet, C., et al., Inhibiteurs de tyrosine kinase et grossesse : quels risques pour le fœtus ? Bulletin du Cancer, 2016. **103**(5): p. 478-483.
33. Vizcaino, E., et al., *Transport of persistent organic pollutants across the human placenta.* Environment International, 2014. **65**: p. 107-115.

34. Zhang, Z., et al., Development of a Novel Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model I: Insights into Factors that Determine Fetal Drug Exposure through Simulations and Sensitivity Analyses. *Drug Metabolism and Disposition*, 2017. **45**(8): p. 920.
35. Heikkinen, E.M., et al., Foetal Fentanyl Exposure and Ion Trapping after Intravenous and Transdermal Administration to the Ewe. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2016. **120**(2): p. 195-198.
36. Maruyama, W., et al., Simulation of dioxin accumulation in human tissues and analysis of reproductive risk. *Chemosphere*, 2003. **53**(4): p. 301-313.
37. Pilari, S., C. Preuße, and W. Huisinga, Gestational influences on the pharmacokinetics of gestagenic drugs: A combined in silico, in vitro and in vivo analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011. **42**(4): p. 318-331.
38. Clewell, H.J., et al., *A physiologically based pharmacokinetic model for retinoic acid and its metabolites*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1997. **36**(3, Supplement): p. S77-S85.
39. Faustman, E.M., et al., Biologically based dose-response models for developmental toxicants: lessons from methylmercury. *Inhalation Toxicology*, 1999. **11**(6-7): p. 559-572.
40. Lumen, A., D.R. Mattie, and J.W. Fisher, Evaluation of Perturbations in Serum Thyroid Hormones During Human Pregnancy Due to Dietary Iodide and Perchlorate Exposure Using a Biologically Based Dose-Response Model. *Toxicological Sciences*, 2013. **133**(2): p. 320-341.
41. Gabrielsson, J.L. and L.K. Paalzow, *A physiological pharmacokinetic model for morphine disposition in the pregnant rat*. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1983. **11**(2): p. 147-163.
42. Gabrielsson, J.L., L.K. Paalzow, and L. Nordström, *A physiologically based pharmacokinetic model for theophylline disposition in the pregnant and nonpregnant rat*. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1984. **12**(2): p. 149-165.
43. Gabrielsson, J.L., et al., *Analysis of pethidine disposition in the pregnant rat by means of a physiological flow model*. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1986. **14**(4): p. 381-395.
44. Krishnan, K., Physiologically Based Pharmacokinetic Models in the Risk Assessment of Developmental Neurotoxicants, in *Handbook of Developmental Neurotoxicology*, W. Slikker, M.G. Paule, and C. Wang, Editors. 2018, Academic Press. p. 539-557.
45. Gaohua, L., et al., A pregnancy physiologically based pharmacokinetic (p-PBPK) model for disposition of drugs metabolized by CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4. *British journal of clinical pharmacology*, 2012. **74**(5): p. 873-885.
46. Crowell, S.R., et al., *Impact of pregnancy on the pharmacokinetics of dibenzo[def,p]chrysene in mice*. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 2013. **135**(1): p. 48-62.
47. Clewell, R.A., et al., Perchlorate and Radioiodide Kinetics Across Life Stages in the Human: Using PBPK Models to Predict Dosimetry and Thyroid Inhibition and Sensitive Subpopulations Based on Developmental Stage. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2007. **70**(5): p. 408-428.
48. Emond, C., L.S. Birnbaum, and M.J. DeVito, *Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Developmental Exposures to TCDD in the Rat*. *Toxicological Sciences*, 2004. **80**(1): p. 115-133.

49. Martin, S.A., et al., Use of novel inhalation kinetic studies to refine physiologically-based pharmacokinetic models for ethanol in non-pregnant and pregnant rats. *Inhalation Toxicology*, 2014. **26**(10): p. 598-619.
50. Lin, Z., et al., Estimation of placental and lactational transfer and tissue distribution of atrazine and its main metabolites in rodent dams, fetuses, and neonates with physiologically based pharmacokinetic modeling. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013. **273**(1): p. 140-158.
51. Loccisano, A.E., et al., *Development of PBPK models for PFOA and PFOS for human pregnancy and lactation life stages*. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 2013. **76**(1): p. 25-57.
52. Bois, F.Y., GNU MCSim: Bayesian statistical inference for SBML-coded systems biology models. *Bioinformatics*, 2009. **25**(11): p. 1453-1454.
53. Gentry, P.R., et al., Application of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Isopropanol in the Derivation of a Reference Dose and Reference Concentration. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2002. **36**(1): p. 51-68.
54. Martin, S.A., et al., Development of multi-route physiologically-based pharmacokinetic models for ethanol in the adult, pregnant, and neonatal rat. *Inhalation Toxicology*, 2012. **24**(11): p. 698-722.
55. You, L., et al., *Transplacental and Lactational Transfer of p,p'-DDE in Sprague-Dawley Rats*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1999. **157**(2): p. 134-144.
56. ICRP, Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. Vol. 32. 2002: ICRP Publication 89. Ann. .
57. O'Flaherty, E.J., et al., *A physiologically based kinetic model of rat and mouse gestation: Disposition of a weak acid*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1992. **112**(2): p. 245-256.
58. Clarke, D.O., et al., Pharmacokinetics of 2-Methoxyethanol and 2-Methoxyacetic Acid in the Pregnant Mouse: A Physiologically Based Mathematical Model. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1993. **121**(2): p. 239-252.
59. Terry, K.K., et al., Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model Describing 2-Methoxyacetic Acid Disposition in the Pregnant Mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1995. **132**(1): p. 103-114.
60. Kawamoto, Y., et al., Development of a physiologically based pharmacokinetic model for bisphenol A in pregnant mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007. **224**(2): p. 182-191.
61. Clewell, R.A., et al., Tissue Exposures to Free and Glucuronidated Monobutylphthalate in the Pregnant and Fetal Rat following Exposure to Di-n-butylphthalate: Evaluation with a PBPK Model. *Toxicological Sciences*, 2008. **103**(2): p. 241-259.
62. Yoon, M., et al., Evaluating Placental Transfer and Tissue Concentrations of Manganese in the Pregnant Rat and Fetuses after Inhalation Exposures with a PBPK Model. *Toxicological Sciences*, 2009. **112**(1): p. 44-58.
63. Loccisano, A.E., et al., Evaluation of placental and lactational pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the pregnant, lactating, fetal and neonatal rat using a physiologically based pharmacokinetic model. *Reproductive Toxicology*, 2012. **33**(4): p. 468-490.

64. Takaku, T., H. Nagahori, and Y. Sogame, *Metabolism and physiologically based pharmacokinetic modeling of flumioxazin in pregnant animals*. Toxicology and Applied Pharmacology, 2014. **277**(3): p. 242-249.
65. Clewell, R.A., et al., Predicting Fetal Perchlorate Dose and Inhibition of Iodide Kinetics during Gestation: A Physiologically-Based Pharmacokinetic Analysis of Perchlorate and Iodide Kinetics in the Rat. Toxicological Sciences, 2003. **73**(2): p. 235-255.
66. Buelke-Sam, J., et al., Blood flow during pregnancy in the rat: I. Flow patterns to maternal organs. Teratology, 1982. **26**(3): p. 269-277.
67. Buelke-Sam, J., H.J. F., and C.J. Nelson, Blood flow during pregnancy in the rat: II. Dynamics of and litter variability in uterine flow. Teratology, 1982. **26**(3): p. 279-288.
68. Xia, B., et al., A simplified PBPK modeling approach for prediction of pharmacokinetics of four primarily renally excreted and CYP3A metabolized compounds during pregnancy. Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists, 2013. **15**(4): p. 1012-1024.
69. Alqahtani, S. and A. Kaddoumi, Development of Physiologically Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model for Indomethacin Disposition in Pregnancy. PLOS ONE, 2015. **10**(10): p. e0139762.
70. De Sousa Mendes, M., et al., A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Predict Human Fetal Exposure for a Drug Metabolized by Several CYP450 Pathways. Clinical Pharmacokinetics, 2017. **56**(5): p. 537-550.
71. Verner, M.-A., et al., Physiologically based pharmacokinetic modeling of persistent organic pollutants for lifetime exposure assessment: a new tool in breast cancer epidemiologic studies. Environmental health perspectives, 2008. **116**(7): p. 886-892.
72. Poet, T.S., et al., Quantitative Risk Analysis for N-Methyl Pyrrolidone Using Physiologically Based Pharmacokinetic and Benchmark Dose Modeling. Toxicological Sciences, 2010. **113**(2): p. 468-482.
73. Sharma, R.P., M. Schuhmacher, and V. Kumar, The development of a pregnancy PBPK Model for Bisphenol A and its evaluation with the available biomonitoring data. Science of The Total Environment, 2018. **624**: p. 55-68.
74. Verner, M.-A., et al., Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with Lower Birth Weight: An Evaluation of Potential Confounding by Glomerular Filtration Rate Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK). Environmental health perspectives, 2015. **123**(12): p. 1317-1324.
75. Yoon, M., et al., Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Fetal and Neonatal Manganese Exposure in Humans: Describing Manganese Homeostasis during Development. Toxicological Sciences, 2011. **122**(2): p. 297-316.
76. Kiserud, T., et al., *Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2006. **28**(2): p. 126-136.
77. Valcke, M. and K. Krishnan, *Evaluation of the impact of the exposure route on the human kinetic adjustment factor*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2011. **59**(2): p. 258-269.
78. Luecke, R.H., et al., A physiologically based pharmacokinetic computer model for human pregnancy. Teratology, 1994. **49**(2): p. 90-103.

79. Gray, D.G., A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Methyl Mercury in the Pregnant Rat and Fetus. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1995. **132**(1): p. 91-102.
80. Sweeney, L.M., et al., Development of a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for methyl iodide in rats, rabbits, and humans. *Inhalation Toxicology*, 2009. **21**(6): p. 552-582.
81. Rudolph Abraham, M. and A. Heymann Michael, *The Circulation of the Fetus in Utero*. *Circulation Research*, 1967. **21**(2): p. 163-184.
82. Lorijn, R.H., J.C. Nelson, and L.D. Longo, *Induced fetal hyperthyroidism: cardiac output and oxygen consumption*. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1980. **239**(3): p. H302-H307.
83. Kim, C.S., Z. Binienda, and J.A. Sandberg, Construction of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid Dosimetry in the Developing Rabbit Brain. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1996. **136**(2): p. 250-259.
84. Flo, K., T. Wilsgaard, and G. Acharya, *Longitudinal reference ranges for umbilical vein blood flow at a free loop of the umbilical cord*. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2010. **36**(5): p. 567-572.
85. Haugen, G., et al., *Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term*. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2004. **24**(6): p. 599-605.
86. Ward, K.W., et al., Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Describe the Disposition of Methanol in Pregnant Rats and Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1997. **145**(2): p. 311-322.
87. Strikwold, M., et al., Integrating in vitro data and physiologically based kinetic (PBK) modelling to assess the in vivo potential developmental toxicity of a series of phenols. *Archives of toxicology*, 2017. **91**(5): p. 2119-2133.
88. Horton, S., et al., Maximum Recommended Dosage of Lithium for Pregnant Women Based on a PBPK Model for Lithium Absorption. *Advances in bioinformatics*, 2012. **2012**: p. 352729.
89. Dallmann, A., et al., Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Renally Cleared Drugs in Pregnant Women. *Clinical Pharmacokinetics*, 2017. **56**(12): p. 1525-1541.
90. Geraghty, A.A., et al., Maternal and fetal blood lipid concentrations during pregnancy differ by maternal body mass index: findings from the ROLO study. *BMC pregnancy and childbirth*, 2017. **17**(1): p. 360-360.
91. Clewell, H.J., et al., Evaluation of the Uncertainty in an Oral Reference Dose for Methylmercury Due to Interindividual Variability in Pharmacokinetics. *Risk Analysis*, 1999. **19**(4): p. 547-558.
92. Schmitt, W., General approach for the calculation of tissue to plasma partition coefficients. *Toxicology in Vitro*, 2008. **22**(2): p. 457-467.
93. Poulin, P., K. Schoenlein, and F.P. Theil, *Prediction of adipose tissue: Plasma partition coefficients for structurally unrelated drugs*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001. **90**(4): p. 436-447.
94. Poulin, P. and F.P. Theil, A Priori Prediction of Tissue:Plasma Partition Coefficients of Drugs to Facilitate the Use of Physiologically-Based Pharmacokinetic Models in Drug Discovery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000. **89**(1): p. 16-35.

95. Giaginis, C., et al., Application of quantitative structure–activity relationships for modeling drug and chemical transport across the human placenta barrier: a multivariate data analysis approach. *Journal of Applied Toxicology*, 2009. **29**(8): p. 724-733.
96. Hewitt, M., et al., *Structure-based modelling in reproductive toxicology: (Q)SARs for the placental barrier*. SAR and QSAR in Environmental Research, 2007. **18**(1-2): p. 57-76.
97. Lu, F., et al., Prediction of placenta barrier permeability and reproductive toxicity of compounds in tocolytic Chinese herbs using support vector machine, in *International Conference on Materials Engineering and Information Technology Applications*. 2015, Atlantis Press. p. 650-655.
98. Zhang, Y.-H., et al., Prediction of Placental Barrier Permeability: A Model Based on Partial Least Squares Variable Selection Procedure. *Molecules*, 2015. **20**: p. 8270-8286.
99. Eguchi, A., et al., Maternal–fetal transfer rates of PCBs, OCPs, PBDEs, and dioxin-like compounds predicted through quantitative structure–activity relationship modeling. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018. **25**(8): p. 7212-7222.
100. Takaku, T., et al., Quantitative Structure–Activity Relationship Model for the Fetal–Maternal Blood Concentration Ratio of Chemicals in Humans. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2015. **38**(6): p. 930-934.
101. Kovo, M. and A. Golan, *In Vitro Models Using the Human Placenta to Study Fetal Exposure to Drugs*. Clinical medicine. Reproductive health, 2008. **2**: p. 15-24.
102. Evseenko, D.A., J.W. Paxton, and J.A. Keelan, *ABC drug transporter expression and functional activity in trophoblast-like cell lines and differentiating primary trophoblast*. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2006. **290**(5): p. R1357-R1365.
103. Liu, F., M.J. Scares, and K.L. Audus, Permeability and biochemical properties of BeWo trophoblast cell monolayers. *Placenta*, 1996. **17**(5): p. A25.
104. Li, H., et al., Assessment of an in vitro transport model using BeWo b30 cells to predict placental transfer of compounds. *Archives of Toxicology*, 2013. **87**(9): p. 1661-1669.
105. Poulsen, M.S., et al., Modeling placental transport: Correlation of in vitro BeWo cell permeability and ex vivo human placental perfusion. *Toxicology in Vitro*, 2009. **23**(7): p. 1380-1386.
106. Aengenheister, L., et al., An advanced human in vitro co-culture model for translocation studies across the placental barrier. *Scientific Reports*, 2018. **8**(1): p. 5388.
107. Lee, J., et al., *Placenta-on-a-chip: a novel platform to study the biology of the human placenta*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. **29**(7): p. 1046-1054.
108. Blundell, C., et al., *A microphysiological model of the human placental barrier*. *Lab on a chip*, 2016. **16**(16): p. 3065-3073.
109. Yin, F., et al., A 3D human placenta-on-a-chip model to probe nanoparticle exposure at the placental barrier. *Toxicology in Vitro*, 2019. **54**: p. 105-113.
110. Huang, X., et al., Establishment of a confluent monolayer model with human primary trophoblast cells: novel insights into placental glucose transport. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 2016. **22**(6): p. 442-456.

- 111.Kallol, S., et al., Novel Insights into Concepts and Directionality of Maternal–Fetal Cholesterol Transfer across the Human Placenta. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018. **19**(8).
- 112.Zhang, Z. and J.D. Unadkat, Verification of a Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Passive Placental Permeability Drugs. *Drug Metabolism and Disposition*, 2017: p. dmd.116.073957.
- 113.Varma, D.R. and R. Ramakrishnan, A rat model for the study of transplacental pharmacokinetics and its assessment with antipyrine and aminoisobutyric acid. *Journal of Pharmacological Methods*, 1985. **14**(1): p. 61-74.
- 114.Kanto, J., et al., *Placental transfer and maternal midazolam kinetics*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1983. **33**(6): p. 786-791.
- 115.Panigel, M., *Placental perfusion experiments*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1962. **84**(11, Part 2): p. 1664-1683.
- 116.Miller, R.K., et al., Human Placenta in vitro: Characterization during 12 h of Dual Perfusion, in *In vitro Perfusion of Human Placental Tissue*, H. Schneider and J. Dancis, Editors. 1985: Zürich. p. 77-84.
- 117.Schneider, H., et al., Evaluation of an In Vitro Dual Perfusion System for the Study of Placental Proteins: Energy Metabolism, in *Placenta as a Model and a Source*, O. Genbačev, A. Klopfer, and R. Beaconsfield, Editors. 1989, Springer US: Boston, MA. p. 39-50.
- 118.Ala-Kokko, T.I., P. Myllynen, and K. Vähäkangas, *Ex vivo perfusion of the human placental cotyledon: implications for anesthetic pharmacology*. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 2000. **9**(1): p. 26-38.
- 119.Hutson, J.R., et al., The Human Placental Perfusion Model: A Systematic Review and Development of a Model to Predict In Vivo Transfer of Therapeutic Drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2011. **90**(1): p. 67-76.
- 120.Heikkinen, T., U. Ekblad, and K. Laine, Transplacental transfer of citalopram, fluoxetine and their primary demethylated metabolites in isolated perfused human placenta. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2002. **109**(9): p. 1003-1008.
- 121.Julius, J.M., et al., Evaluation of the maternal–fetal transfer of granisetron in an ex vivo placenta perfusion model. *Reproductive Toxicology*, 2014. **49**: p. 43-47.
- 122.Jovelet, C., et al., Variation in transplacental transfer of tyrosine kinase inhibitors in the human perfused cotyledon model. *Annals of Oncology*, 2015. **26**(7): p. 1500-1504.
- 123.Vinot, C., et al., *Bidirectional Transfer of Raltegravir in an Ex Vivo Human Cotyledon Perfusion Model*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2016. **60**(5): p. 3112-3114.
- 124.Mandelbrot, L., et al., *Placental transfer of rilpivirine in an ex vivo human cotyledon perfusion model*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2015. **59**(5): p. 2901-2903.
- 125.Freriksen, J.J.M., et al., Placental disposition of the immunosuppressive drug tacrolimus in renal transplant recipients and in ex vivo perfused placental tissue. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018. **119**: p. 244-248.
- 126.Shintaku, K., et al., Prediction and evaluation of fetal toxicity induced by NSAIDs using transplacental kinetic parameters obtained from human placental perfusion studies. *British journal of clinical pharmacology*, 2012. **73**(2): p. 248-256.

- 127.Schalkwijk, S., et al., Prediction of Fetal Darunavir Exposure by Integrating Human Ex-Vivo Placental Transfer and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Clinical pharmacokinetics*, 2018. **57**(6): p. 705-716.
- 128.Fisher, J.W., et al., Physiologically based pharmacokinetic modeling of the pregnant rat: A multiroute exposure model for trichloroethylene and its metabolite, trichloroacetic acid. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1989. **99**(3): p. 395-414.
- 129.Emond, C., et al., A physiologically based pharmacokinetic model for developmental exposure to BDE-47 in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2010. **242**(3): p. 290-298.
- 130.Emond, C., et al., An assessment of dioxin exposure across gestation and lactation using a PBPK model and new data from Seveso. *Environment international*, 2016. **92-93**: p. 23-32.
- 131.Han, L.W., C. Gao, and Q. Mao, *An update on expression and function of P-gp/ABCB1 and BCRP/ABCG2 in the placenta and fetus*. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2018. **14**(8): p. 817-829.
- 132.Challier, J.C., *La barrière placentaire : structure, résistance, asymétrie*. *Reproduction Nutrition Development*. Vol. 29. 1989. 703-716.
- 133.Dahl Andersen, M., et al., *Animal Models of Fetal Medicine and Obstetrics*, in *Experimental Animal Models of Human Diseases - An Effective Therapeutic Strategy*. 2018.
- 134.Hirt, D., et al., Pharmacokinetic modelling of the placental transfer of nelfinavir and its M8 metabolite: a population study using 75 maternal-cord plasma samples. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2007. **64**(5): p. 634-644.
- 135.Shapiro, G.D., et al., Exposure to organophosphorus and organochlorine pesticides, perfluoroalkyl substances, and polychlorinated biphenyls in pregnancy and the association with impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: The MIREC Study. *Environmental Research*, 2016. **147**: p. 71-81.
- 136.Lignell, S., et al., Maternal body burdens of PCDD/Fs and PBDEs are associated with maternal serum levels of thyroid hormones in early pregnancy: a cross-sectional study. *Environmental health*, 2016. **15**: p. 55-55.
- 137.Andra, S.S., C. Austin, and M. Arora, Tooth matrix analysis for biomonitoring of organic chemical exposure: Current status, challenges, and opportunities. *Environmental research*, 2015. **142**: p. 387-406.
- 138.Tsatsakis, A.M., et al., Dialkyl phosphates in meconium as a biomarker of prenatal exposure to organophosphate pesticides: A study on pregnant women of rural areas in Crete, Greece. *Xenobiotica*, 2009. **39**(5): p. 364-373.
- 139.Koutroulakis, D., et al., Dialkyl phosphates in amniotic fluid as a biomarker of fetal exposure to organophosphates in Crete, Greece; association with fetal growth. *Reproductive Toxicology*, 2014. **46**: p. 98-105.
- 140.Wan, Y., et al., Hydroxylated Polybrominated Diphenyl Ethers and Bisphenol A in Pregnant Women and Their Matching Fetuses: Placental Transfer and Potential Risks. *Environmental Science & Technology*, 2010. **44**(13): p. 5233-5239.
- 141.Cao, X.-L., et al., Bisphenol A in human placental and fetal liver tissues collected from Greater Montreal area (Quebec) during 1998–2008. *Chemosphere*, 2012. **89**(5): p. 505-511.
- 142.Needham, L.L., et al., *Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues*. *Environmental science & technology*, 2011. **45**(3): p. 1121-1126.

- 143.Mandy, M. and M. Nyirenda, Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations. *International health*, 2018. **10**(2): p. 66-70.
- 144.Kapraun, D.F., et al., Empirical models for anatomical and physiological changes in a human mother and fetus during pregnancy and gestation. *PloS one*, 2019. **14**(5): p. e0215906-e0215906.
- 145.Mölsä, M., et al., *Functional role of P-glycoprotein in the human blood-placental barrier*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2005. **78**(2): p. 123-131.
- 146.Gluzman, B.E. and H. Niepomniszcze, Kinetics of the iodide trapping mechanism in normal and pathological human thyroid slices. *Acta Endocrinologica*, 1983. **103**(1): p. 34-39.
- 147.Wolff, J. and J.R. Walrey, *Thyroidal iodide transport: IV. The role of ion size*. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1963. **69**: p. 58-67.
- 148.De Sousa Mendes, M., et al., Prediction of human fetal pharmacokinetics using ex vivo human placenta perfusion studies and physiologically based models. *British journal of clinical pharmacology*, 2016. **81**(4): p. 646-657.
- 149.Ring, A., et al., Hepatic Maturation of Human Fetal Hepatocytes in Four-Compartment Three-Dimensional Perfusion Culture. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 2009. **16**(5): p. 835-845.
- 150.Abdul Naveed Shaik, S.K.V., Aleem A Khan, *Metabolism of six CYP probe substrates in fetal hepatocytes*. *ADMET & DMPK*, 2016.
- 151.Bouazza, N., et al., *Methodological Approaches To Evaluate Fetal Drug Exposure*. *Curr Pharm Des*, 2019. **25**: p. 1-1.
- 152.Saghir, S.A., S.A. Khan, and A.T. McCoy, *Ontogeny of mammalian metabolizing enzymes in humans and animals used in toxicological studies*. *Critical Reviews in Toxicology*, 2012. **42**(5): p. 323-357.
- 153.Dallmann, A., et al., Drug Transporters Expressed in the Human Placenta and Models for Studying Maternal-Fetal Drug Transfer. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2019. **59**(S1): p. S70-S81.
- 154.Berveiller, P., et al., Drug transporter expression during in vitro differentiation of first-trimester and term human villous trophoblasts. *Placenta*, 2015. **36**(1): p. 93-96.
- 155.Bell, S.M., et al., In vitro to in vivo extrapolation for high throughput prioritization and decision making. *Toxicology in Vitro*, 2018. **47**: p. 213-227.
- 156.Jensen, O.E. and I.L. Chernyavsky, *Blood Flow and Transport in the Human Placenta*. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 2019. **51**(1): p. 25-47.
- 157.Olanoff, L. and J. Anderson, *Controlled release of tetracycline—III: A physiological pharmacokinetic model of the pregnant rat*. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1980. **8**(6): p. 599-620.
- 158.Gentry, P.R., T.R. Covington, and H.J. Clewell, Evaluation of the potential impact of pharmacokinetic differences on tissue dosimetry in offspring during pregnancy and lactation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2003. **38**(1): p. 1-16.

V. Développement et évaluation d'un modèle PBPK de grossesse

Résumé du chapitre

La théorie des origines développementales de la santé et des maladies souligne le rôle critique de l'exposition prénatale pour la santé des enfants. Dans ce chapitre, nous présentons le développement d'un modèle pharmacocinétique de grossesse à base physiologique (pPBPK) capable de simuler les dosimétries d'une femme enceinte et de son fœtus tout au long de la grossesse. Quatre modèles d'échanges placentaires des xénobiotiques ont été évalués sur dix substances thérapeutiques pour lesquelles des données maternelles et fœtales étaient disponibles. Ces modèles ont été calibrés à l'aide de méthodes non animales : à partir de données *in vitro* (*InV*) ou *ex vivo* (*ExV*), d'une équation semi-empirique (*SE*), ou suivant l'hypothèse d'un transfert limité par la perfusion placentaire (*PL*). Ces modèles n'avaient pas d'impact sur la simulation de la pharmacocinétique maternelle mais fournissaient des profils différents chez le fœtus. Les modèles *PL* et *InV* présentaient une bonne performance prédictive vis-à-vis des concentrations fœtales même si le modèle *PL* présentait une surestimation de celles-ci pour certaines substances. Les modèles *SE* et *ExV* ont montré une qualité globale de prédiction plus faible. De plus, le modèle *SE* avait tendance à sous prédire les expositions fœtales. La comparaison de profils simulés par méthode Monte-Carlo à différents temps de grossesse a montré que le modèle *PL* prédisait une augmentation de l'exposition fœtale en fonction de l'âge gestationnel, alors que le modèle *ExV* prédisait une diminution. A part le modèle *ExV*, tous présentaient le niveau d'exposition fœtale le plus élevé à la fin du troisième trimestre. Par ailleurs, une analyse de sensibilité globale a mis en évidence l'influence prépondérante des constantes de transfert mais aussi de certains paramètres de la pharmacocinétique maternelle tels que la clairance hépatique et la fraction libre. A l'avenir, les quatre modèles de transfert pourront être choisis en fonction du cadre d'utilisation du modèle pPBPK et de la disponibilité des ressources et de données en vue de leur paramétrisation.

Assessing the impacts on fetal dosimetry of the modelling of the placental transfers of xenobiotics in a pregnancy physiologically based pharmacokinetic model

Marc Codaccioni^{*}, Céline Brochot^{*†}.

^{*}Models for Ecotoxicology and Toxicology unit (DRC/VIVA/METO), Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, 60550 Verneuil-en-Halatte, France.

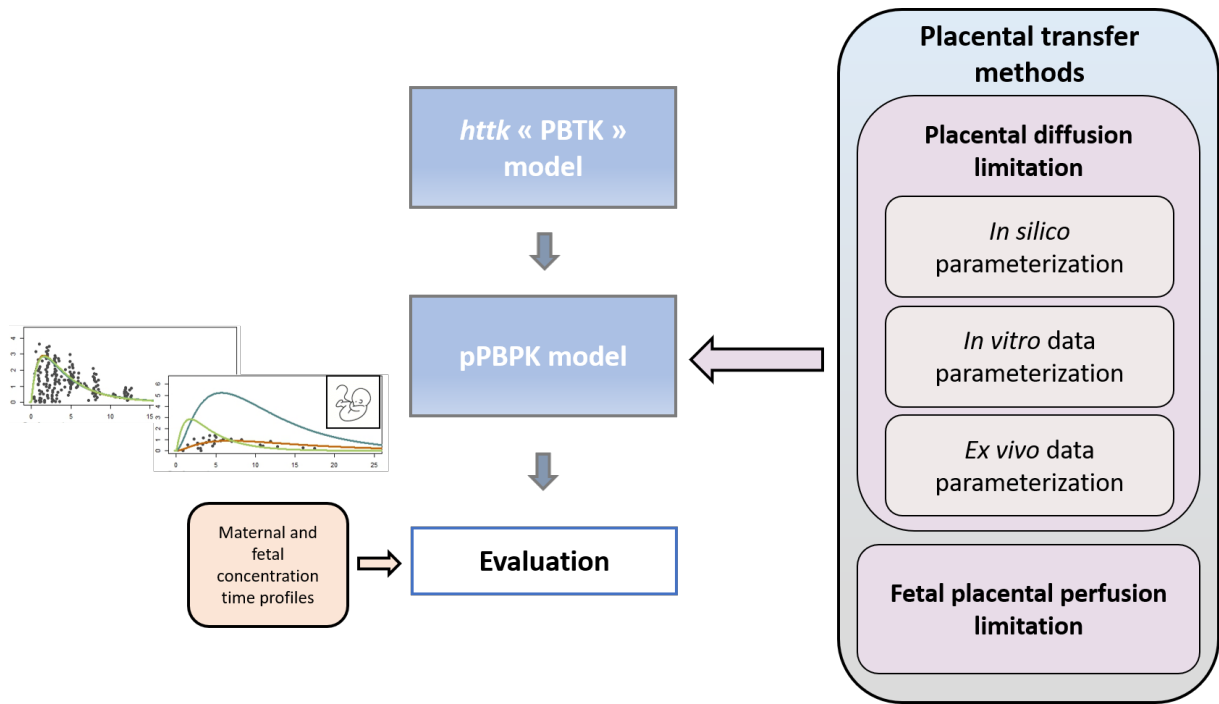
[†]Corresponding author; Tel: +333 44 55 68 50; e-mail: celine.brochot@ineris.fr

Published in *Toxicology and Applied Pharmacology*

Abstract

The developmental origin of health and diseases theory support the critical role of the fetal exposure to children's health. We developed a physiologically based pharmacokinetic model for human pregnancy (pPBPK) to simulate the maternal and fetal dosimetry throughout pregnancy. Four models of the placental exchanges of chemicals were assessed on ten chemicals for which maternal and fetal data were available. These models were calibrated using non-animal methods: *in vitro* (*InV*) or *ex vivo* (*ExV*) data, a semi-empirical equation (*SE*), or the limitation by the placental perfusion (*PL*). They did not impact the maternal pharmacokinetics but provided different profiles in the fetus. The *PL* and *InV* models performed well even if the *PL* model overpredicted the fetal exposure for some substances. The *SE* and *ExV* models showed the lowest global performance and the *SE* model a tendency to underprediction. The comparison of the profiles showed that the *PL* model predicted an increase in the fetal exposure with the pregnancy age, whereas the *ExV* model predicted a decrease. For the *SE* and *InV* models, a small decrease was predicted during the second trimester. All models but the *ExV* one, presented the highest fetal exposure at the end of the third trimester. Global sensitivity analyses highlighted the predominant influence of the transfer constants on the fetal exposure, as well as the metabolic clearance and the fraction unbound. Finally, the four transfer models could be considered depending on the framework of the use of the pPBPK model and the availability of data or resources to inform their parametrization.

Key words: Physiologically based pharmacokinetic model, pregnancy, placental transfer, fetal exposure, chemicals, drugs.



Graphical abstract: Workflow of the pPBPK model development and placental transfer models evaluation.

Introduction

The exposome concept calls for measuring the environmental component of diseases' etiology "from the prenatal period onwards" (Wild 2005). Assessing xenobiotic's exposure, as part of the specific external exposome (*e.g.*, diet, smoking, drugs, environmental pollutants *etc.*), is essential since hazardous chemicals in food, drinking water, consumer products and ambient or household air pollution are strongly suspected to impact human health (European Environment Agency, 2019; Sunderland et al. 2019). Specific concerns warrant to focus efforts on the sensitive populations such as pregnant women and their developing fetuses (Rager et al. 2020). The prenatal life has been identified as a potential window of susceptibility to environmental pollutants exposure leading to postnatal short term (Philippat et al. 2012), congenital defects (Clayton-Smith et al. 2019) and even to later life disease (Haugen et al. 2015).

Diverse prospective and birth cohort studies such as MoBa (Magnus et al. 2016), HELIX (Maitre et al. 2018; Tamayo-Uria et al. 2019), ELFE (Vandentorren et al. 2009), or PELAGIE (Chevrier et al. 2011) have contributed to inform the prenatal exposome. The studies based on mother-child pairs aimed to identify associations between *in utero* exposure to environmental pollutants and increased risk for health outcomes in offspring (Rappazzo, Coffman, and Hines 2017; Rivollier, Krebs, and Kebir 2019). Since fetal blood sampling is not an option during pregnancy without clinical indication, fetal exposure is often estimated via the maternal concentrations throughout pregnancy or the cord blood concentrations at delivery. Pregnancy physiologically based pharmacokinetic (pPBPK) models can be used to simulate indicators of fetal exposure, such as the cumulated exposure or the maximal concentration in plasma or target sites of toxicity (Brochot et al. 2019). Those mechanistic models aim to describe the processes that a substance will undergo in the maternal and fetal bodies such as its absorption, distribution, metabolism and elimination. They can simulate the concentration time-course of a substance in various maternal and fetal organs and body fluids (Luecke et al. 1994).

Numerous pPBPK models for a compound (*e.g.*, Lumen, Mattie, and Fisher 2013) or different chemical families (*e.g.*, Beaudouin, Micallef, and Brochot 2010) have been published. Recently, we reviewed the published pPBPK models with a focus on the modelling of the placental exchanges (Codaccioni, Bois, and Brochot 2019). Our review showed the heterogeneity of the methodologies employed in pPBPK models to describe the placental transfers of xenobiotics, either for the placental structure or the parameterization of the transfer itself. Animal *in vivo* data are mainly used for placental transfer parameterization but several non-animal methods (*e.g.*, *in silico*, *in vitro*, *ex vivo*) can also be used to estimate the placental

transfers. For instance, the simplest approach consists in considering that the exchanges between the mother and the fetus are limited only by the rate of blood perfusion inflowing the placenta (Valcke and Krishnan 2011). Other approaches rely on an exchange rate extrapolated from the *ex vivo* cotyledon perfusion experiment (De Sousa Mendes et al. 2016), or from an intrinsic permeability computed either by a semi-empirical equation (Dallmann, Ince, Solodenko, et al. 2017) or by the ratio of apparent permeabilities taken from an *in vitro* system (Zhang and Unadkat 2017). Recently these three approaches were implemented in a pPBPK model and tested for acetaminophen (Mian et al. 2020), emtricitabine and acyclovir (Liu et al. 2020). Both studies showed that fetal internal dosimetry was impacted at term by the modelling of the placental exchanges and that the model predictive performance associated with those parameterizations varied between substances.

In this study, we aimed at extending these works by assessing the predictive performance of four non-animal methods to inform the chemical placental exchanges within a pPBPK model at different periods of pregnancy. First, we developed a pPBPK model which can predict the prenatal internal exposure during pregnancy. This new pPBPK model was adapted from the adult model available in the R package *httk* which was developed to support high throughput screening (Pearce et al. 2017). Our pPBPK model integrates physiological (volumes, blood flows, glomerular filtration rate *etc.*) and biochemical (enzyme activities, plasmatic protein concentrations *etc.*) changes associated with pregnancy in the mother and the fetus. Four approaches were tested for the placental transfer parameterization (perfusion limited transfer or diffusion limited transfer with *ex vivo*, *in vitro* or *in silico* data) in order to assess i) their predictive performance on a set of ten substances with *in vivo* maternal and fetal concentrations measured at different periods of pregnancy ; and ii) their impacts on fetal internal dosimetry during pregnancy. Additionally, we conducted a global sensitivity analysis to study the influence of the model's parameters on the fetal dosimetry.

Material and Methods

Model structure

The pPBPK model associates two sub-models, one for the mother and one for the fetus (Figure V-1). Their structures are both based on the PBPK model included in the R package *httk* (Pearce et al. 2017) which comprises five perfused compartments (lungs, gut, liver, kidneys and the rest of the body) and a non-perfused compartment (gut lumen) for oral dosing. We extended the maternal model with two new compartments related to tissues that evolve during pregnancy (*i.e.*, adipose, mammary tissues). In fetus, lungs were not considered, and brain was added. The

circulatory blood system was adapted to the fetus' physiology: 30% of the blood flow exiting the placenta by the umbilical cord vein is shunted to the fetal venous blood system through the *ductus venosus*, the remaining 70% reaches the fetal liver through the *portal sinus*. The placenta links the maternal and fetal sub-models and was modelled differently regarding the placental transfers models (see *Modelling of the placental exchanges of substances* section).

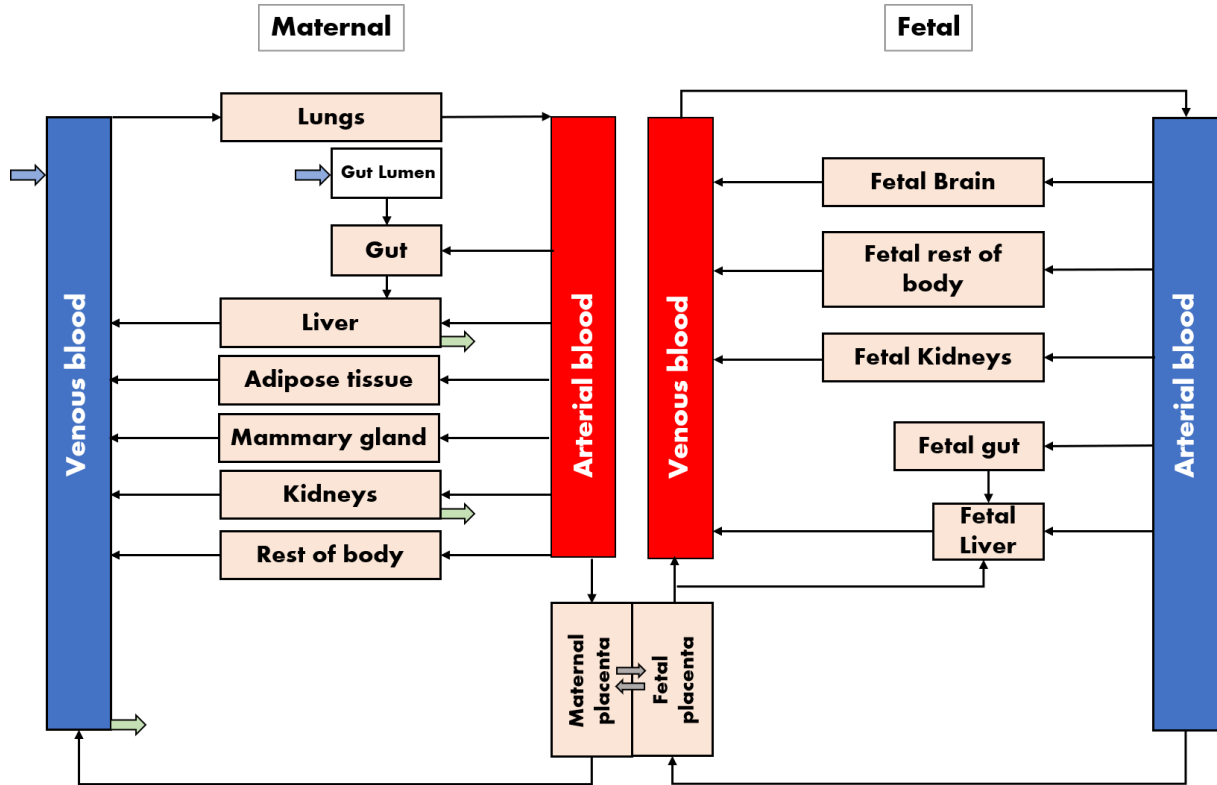


Figure V-1 : Schematic representation of the pPBPK model.

Blue arrows represent the administration sites, green arrows the elimination pathways, and grey arrows the placental passive diffusion.

In the mother and fetus, the compound's distribution in the body is managed by the blood flow and the partitioning into tissues. A homogenous distribution was assumed in each maternal and fetal compartment, *i.e.*, the compound's concentration was assumed to be the same in each compartment/tissue's region (*e.g.*, in plasma and in interstitial and intercellular spaces). The general tissue mass balance equation was expressed as follows:

$$\frac{dQ_T}{dt} = F_T \times \left(C_{art} - \frac{Q_T}{PC_{t:b} \times V_T} \right) \quad (1)$$

with F_T the inflowing blood flow (in L/min), C_{art} the substance arterial blood concentration (mg/L), Q_T the substance amount in tissue (mg), V_T the tissue volume (L), and $PC_{t:b}$ the tissue to blood partition coefficient.

The maternal model includes elimination pathways in the kidneys, venous blood and liver, accounting for urinary excretion and metabolism. Excreted or metabolized amounts were computed from the unbound plasma concentration. Depending on the substance considered, the urinary excretion was included either in the kidneys as the glomerular filtration rate (F_{GFR}) (Eq. 2) or in the venous blood as a plasmatic clearance scaled to F_{GFR} changes during gestation (Eq. 3):

$$RateOfExcretion = F_{GFR} \times Fup_{pgcy} \times \frac{C_{kid}}{PC_{k:p}} \quad (2)$$

or,

$$RateOfExcretion = CL_r \times \frac{F_{GFR}}{F_{GFR0}} \times Fup_{pgcy} \times C_{plas} \quad (3)$$

where CL_r stands for the non-pregnant renal clearance (L/min), F_{GFR} the glomerular filtration rate (L/min), F_{GFR0} the non-pregnant glomerular filtration rate (L/min), Fup_{pgcy} the maternal plasma fraction unbound during gestation, C_{kid} and C_{plas} the concentrations in the kidneys and venous plasma (mg/L) respectively, and $PC_{k:p}$ the partition coefficient between kidneys and plasma.

Hepatic metabolism was assumed to be linear with dose:

$$RateOfMetabolism = CL_{met} \times Enz_{var} \times Fup_{pgcy} \times \frac{C_{liv}}{PC_{l:p}} \quad (4)$$

where CL_{met} , C_{liv} and $PC_{l:p}$ represent the non-pregnant metabolic clearance, the concentration in the liver and the liver:plasma partition coefficient, respectively. In order to account for the induction or inhibition of the metabolism observed during pregnancy, the rate of metabolism was made proportional to the variations of several hepatic enzyme activities during pregnancy as proposed by Dallmann, Ince, et al. (2018):

$$Enz_{var} = fm_{2D6} \times CYP_{2A6} + fm_{3A} \times CYP_{3A} + fm_{1A} \times CYP_{1A} + fm_{2C19} \times CYP_{2C19} + fm_{2C9} \times CYP_{2C9} + fm_{2E1} \times CYP_{2E1} + fm_{2B6} \times CYP_{2B6} + fm_{2A6} \times CYP_{2A6} + fm_{other} \quad (5)$$

with fm_{xx} the dose fraction of a compound metabolized through a specific pathway (xx) and CYP_{xx} the changes in activity for this specific enzyme pathway. The equations and the related profiles describing the changes in enzymes activities during pregnancy (Dallmann, Ince, et al. 2018; Abduljalil et al. 2012) are presented in Supplemental Material (Figure S1). It should be highlighted this methodology is only accurate in case of linear metabolism as assumed in Equation 4.

The fetal sub-model does not include urinary excretion or metabolism. The fetal intake and elimination were then only driven by the placental exchanges between the mother and the fetus.

Modelling of the placental exchanges of substances

Two hypotheses on the placental structure were tested to model the bidirectional transfers of compounds through the placenta during pregnancy. The transfers were modeled either by blood perfusion (*i.e.*, a unique placental compartment perfused by both maternal and fetal blood) or by diffusion (*i.e.*, the placenta is divided into two sub-compartments linked by a diffusion parameter). In the first case, the placental compartment is defined as follows:

$$\frac{dQ_{plac}}{dt} = F_{plac_m} \times C_{art} + F_{plac_f} \times C_{art_f} - (F_{plac_m} + F_{plac_f}) \times \frac{C_{plac}}{PC_{plac:b}} \quad (6)$$

When the transfers are limited by diffusion, the maternal and fetal placental amounts are given by:

$$\frac{dQ_{plac_m}}{dt} = F_{plac_m} \times \left(C_{art} - \frac{C_{plac_m}}{PC_{plac:b}} \right) - K_{mp:fp} \times Fup_{pgcy} \times \frac{C_{plac_m}}{PC_{plac:p}} + K_{fp:mp} \times Fup_{pgcy_f} \times \frac{C_{plac_f}}{PC_{plac:p}} \quad (7)$$

$$\frac{dQ_{plac_f}}{dt} = F_{plac_f} \times \left(C_{art_f} - \frac{C_{plac_f}}{PC_{plac:b}} \right) + K_{mp:fp} \times Fup_{pgcy} \times \frac{C_{plac_m}}{PC_{plac:p}} - K_{fp:mp} \times Fup_{pgcy_f} \times \frac{C_{plac_f}}{PC_{plac:p}} \quad (8)$$

with C_{plac} the placenta concentration in the perfusion model (mg/L), C_{plac_m} the maternal placenta concentrations (mg/L), C_{plac_f} the fetal placenta concentration (mg/L), F_{plac_m} the blood flow of the maternal placenta compartment (L/min), F_{plac_f} the blood flow entering the fetal placental compartment (L/min), $PC_{plac:b}$ the placenta: blood partition coefficient, $K_{mp:fp}$ and $K_{fp:mp}$ the diffusional placental transfer constants from the mother to the fetus and vice-versa (L/min), Fup_{pgcy} and Fup_{pgcy_f} the free plasma fractions in the mother and the fetus, respectively. The latter is presented in the *Model parameterization* section. Due to different plasma protein concentrations during pregnancy in the mother and the fetus, Fup_{pgcy} and Fup_{pgcy_f} values were different and hence the mother to fetus and fetus to mother placental transfer rates were automatically asymmetrical.

Model parameterization

In this section, we present the maternal and fetal physiological parameterization according to the published data and the placental transfer parameterization. Compound-specific parameters will be given in the *Model evaluation* section below. Time-dependent physiological equations can be expressed according to either fertilization age (FW in weeks) or gestational age (GW in weeks). FW denotes the elapsed time since the ovum fertilization whereas GW considers the

time since the first day of the last menstrual period that precedes conception. Ovum fertilization occurs, on average, 14.6 days after the last menstrual period.

Physiological parameters

Fertilization (or gestational) age-dependent equations were implemented in the pPBPK model for the maternal physiological parameters (tissue volumes and blood flows) mainly using the meta-analysis performed by Dallmann, Ince, Meyer, et al. (2017). Table S1 and Table S2 in Supplemental Material present the equations of the tissue volumes and blood flows, respectively. The maternal bodyweight was computed as the sum of the initial bodyweight with the gestational weight gain. The tissue volumes (gut, kidneys, liver and lungs) and blood flows (gut and liver) which do not change during pregnancy were expressed as a fraction of initial bodyweight or the cardiac output, respectively. The volume of the rest of body compartment was assumed to remain stable during gestation and was computed at the start of pregnancy by subtracting the sum of all tissue volumes to the initial bodyweight. The blood flow to the rest of body compartment was computed by subtracting the sum of all tissues blood flows to the cardiac output. The fetal bodyweight (BW_f) was computed as presented in Luecke et al. (1994), as well as the compartments' growth (Table S3 in Supplemental Material). provides the parameterization of the α and β allometric parameters. The fetal plasma cardiac output, taken from Luecke et al. (1994), was turned to fetal blood cardiac output with fetal hematocrit. The umbilical vein blood flow (F_{placf}) was assumed to start at GW = 3.6 weeks, when the uteroplacental circulation is established (Kapuraun et al. 2019). Several equations were tested in the model (Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017; Zhang et al. 2017; Kapraun et al. 2019), but for the five first FW, either the computed F_{placf} were above the fetal blood cardiac output or presented negative values. F_{placf} was then assumed to be proportional to the placenta volume during gestation with the value at the end of pregnancy set to the value obtained by Dallmann, Ince, Meyer, et al. (2017). Furthermore, the blood flows through the *ductus venosus* and the *portal sinus* were set as constant fractions of F_{placf} . All the fetal blood flows equations are given in Supplemental Material.

The pPBPK model also includes the changes in maternal and fetal hematocrit, albumin and α -1-glycoprotein serum concentrations and the increase in maternal F_{GFR} during gestation. Maternal parameters equations were taken from Dallmann, Ince, Meyer, et al. (2017), and fetal parameters equations from Zhang et al. (2017), except for albumin fetal serum concentration equation which was determined by linear regression on Krauer et al. (1984) data. For each compound, both maternal (F_{uppgcy}) and fetal ($F_{uppgcyf}$) plasmatic free fractions were computed

according to their estimated affinity to plasmatic proteins (from non-pregnant women values assuming that the number of binding sites and the affinity remain constant) and the evolving concentration of the latter during pregnancy. The plasmatic protein concentration equations are given in Supplemental Material for the mother and the fetus.

Placental transfers

Four placental transfer models were defined: the blood perfusion-limited (*PL*) model and the diffusion-limited model parameterized by three approaches. These approaches are based on *in silico* (*SE*), *in vitro* (*InV*) or *ex vivo* (*ExV*) data to parameterize the passage of the compounds from the mother to the fetus and vice-versa ($K_{mp:fp}$ and $K_{fp:mp}$). All the transfer constants varied during pregnancy according to the changes in the placental blood flows, the thickness and the surface of the membrane of exchange, or the volume of the placenta.

Diffusion-limited structure: SE model

This approach was proposed by Dallmann, Ince, Solodenko, et al. (2017). It assumes that the diffusion of a substance through the placenta is driven by two physicochemical parameters: the logarithm of the membrane affinity ($\log MA$) and the efficient molecular weight (*i.e.*, considering the presence of halogen atoms in the molecule, MW_{eff}). The authors defined a semi-empirical equation that predicts the intrinsic permeability of the membrane (P_{int} in dm/min) separating maternal and placental blood as follows:

$$P_{int} = \left(\frac{MW_{eff}}{336} \right)^{-6} \times \frac{10^{\log MA}}{5} \times 10^{-7} \quad (10)$$

The permeability surface area product $K_{mp:fp}$ is then obtained from P_{int} by adjustment to the placenta physiology, *i.e.* the syncytiotrophoblast membrane surface ($Surf_{sct}$ in dm²) and thickness (Th_{sct} in dm) as follows:

$$K_{mp:fp} = P_{int} \times Surf_{sct} \times \frac{Th_{sct}}{Th_{sctref}} \quad (11)$$

with P_{int} the intrinsic membrane permeability expressed in dm/min. Here, we assumed that it corresponded to the membrane permeability at the reference thickness value (Th_{sctref} expressed in dm). The latter was estimated from the *AUC* of the Th_{sct} equation, which is presented in Supplemental Material, as well as the $Surf_{sct}$ equation. Finally, in this approach, $K_{mp:fp}$ and $K_{fp:mp}$ have similar values.

Diffusion-limited structure: InV model

This approach was adapted from Zhang and Unadkat (2017) and consists in estimating the intrinsic permeability (P_{int}) from an *in vitro* apparent permeability (P_{app}) by adjusting this latter to the *in vitro* apparent permeability of a reference compound (here midazolam):

$$P_{int} = \frac{P_{app}}{P_{app_{MDZ}}} \times P_{int,MDZ} \quad (12)$$

with $P_{int,MDZ}$ stands for midazolam intrinsic permeability computed from Zhang and Unadkat (2017) as follows:

$$P_{int,MDZ} = \frac{CLPD_{u,MDZ} \times Fup_{pgcyMDZ,term}}{Surf_{sct,term}} \quad (13)$$

where $Surf_{sct,term}$, $CLPD_{u,MDZ}$ and $Fup_{pgcyMDZ,term}$ are the syncytiotrophoblast surface, the unbound passive *in vivo* diffusion clearance estimated by Zhang and Unadkat (2017) and the plasmatic free fraction of midazolam, at term, respectively. The P_{int} was then scaled to *in vivo* transfer constant as done for the *SE* model (Eq. 11). Here, $K_{mp:fp}$ and $K_{fp:mp}$ present similar values.

Diffusion-limited structure: ExV model

This approach was adapted from Schalkwijk et al. (2018) and De Sousa Mendes et al. (2016) that estimated the placental transfers at term using *ex vivo* placenta perfusion studies. The experiments consist in the perfusion of a placental cotyledon at the interface of a maternal-like and a fetal-like reservoirs and in monitoring the transfers of compounds from the maternal reservoir to the fetal one and vice-versa. The first-order constants were then used to compute a cotyledon passive diffusion parameter (D_{cot} , in L/min):

$$D_{cot_{mp:fp}} = k_{d_{mp:fp}} \times V_{MR} \quad (14)$$

$$D_{cot_{fp:mp}} = k_{d_{fp:mp}} \times V_{FR} \quad (15)$$

where V_{MR} and V_{FR} are the maternal and fetal reservoirs volumes in L, respectively. These transfer constants were then scaled to the whole placenta as follows:

$$K_{mp:fp} = D_{cot_{mp:fp}} \times \frac{V_{plac}}{V_{cot}} \quad (16)$$

$$K_{fp:mp} = D_{cot_{fp:mp}} \times \frac{V_{plac}}{V_{cot}} \quad (17)$$

where $D_{cot_{mp:fp}}$, $D_{cot_{fp:mp}}$, represent maternal to fetal reservoirs and fetal to maternal reservoirs cotyledon passive diffusion constants expressed in L/min. V_{plac} and V_{cot} stand for the placental

and one cotyledon volumes both expressed in L, respectively. In this approach, $K_{mp:fp}$ and $K_{fp:mp}$ can have different values.

Model evaluation

Compounds

We selected drug monitoring studies which provide pharmacokinetic fetal data for a short period of time after a controlled administration to the mother (Table V-1). Most of the maternal and fetal data were collected at the end of pregnancy. Data for ten therapeutic drugs were collected: midazolam (MDZ), theophylline (THEO), zidovudine (ZIDO), nevirapine (NEVI), lamivudine (LAMI), emtricitabine (EMTRI), cefuroxime (CEFU), diazepam (DZP), ondansetron (OND) and metronidazole (MNZ). All these compounds have a short elimination half-life, *i.e.* the complete elimination from the maternal body is between hours to days. For NEVI, LAMI and EMTRI, the observed maternal concentrations cannot be properly discriminated from the published figures but most of them were collected to be compared to the pPBPK model predictions. CEFU, DZP, OND and MNZ maternal data were downloaded from PK-Sim[®]. For four substances (ZIDO, OND, CEFU and MNZ), maternal and fetal concentrations in early pregnancy were identified in the literature. ZIDO and OND first trimester data were given as fetal to maternal concentration ratios at a specific time point (S.-S. N. Siu, Chan, and Lau 2006; S.-S. Siu et al. 2005). No information was given in the original publications regarding the sampling times in fetuses. The maternal times were set so that the model predictions fitted the maternal measured concentrations and the fetal sampling time was assumed to occur 15 minutes later to account for the surgical procedure.

The compound-specific parameters of the pPBPK model (absorption first-order constant $kgutabs$; bioavailability F ; initial plasma fraction unbound f_u ; and the ratio blood to plasma R_{bp}) were informed with published values from previous models (Table V-2). The tissue:blood partition coefficient ($PC_{t:b}$) were calculated from *in silico* estimated tissue to plasma partition coefficients ($PC_{t:p}$) corrected by the blood-to-plasma ratio. For all compounds but one, the *in silico* tools implemented in PK-Sim[®] were used to predict $PC_{t:p}$. For ZIDO, the Schmitt's function integrated in the *httk* package was used (Schmitt 2008). When the *in silico* method predicted the unbound tissue:plasma partition coefficients ($PC_{u,t:p}$) instead of $PC_{t:p}$, it was corrected with the plasma free fraction (f_u). Finally, for all compounds the fetal $PC_{t:b}$ were assumed equal to the maternal ones. All the $PC_{t:p}$ are presented in Supplemental Material (Table S4, S5 and S6). The non-pregnant elimination clearances (CL_{met} , CL_r and CL_{sys}) were calculated by different approaches according to the type of available information (see Table V-2). To

account for the variations of the metabolic clearance through pregnancy, the values of the metabolic fraction per enzymes are reported in Supplemental Material (Table S7).

Table V-3 presents the values of the placental exchange parameters that have been used in each transfer model. The parameter $\log MA$ was computed with a regression equation used in *httk* (Yun, Cotton, and Edginton 2014) which was derived from the Schmitt's dataset (Schmitt 2008). The MW_{eff} values were estimated using the equations derived by Willmann et al. (2003) implemented in PK-Sim[®]. The permeability P_{app} values were taken from the literature considering only those obtained from epithelial cell lines with tight junctions between cells in monolayer cultures (*i.e.*, MDCK and Caco-2). To avoid confounding bias, we selected studies for which the experiments have been conducted in the absence of binding proteins, except for LAMI whose P_{app} was corrected by f_u . When multiple data were available for a substance, the mean P_{app} value was calculated (Table V-3). No P_{app} data were found for EMTRI. Concerning the *ExV* model parameterization, the cotyledon first-order constants $k_{dmp:fp}$ and $k_{dfp:mp}$ (in min^{-1}) were estimated by a non-compartmental analysis from the slope of the natural log concentration time profiles of the maternal and fetal reservoirs, respectively. Among the *ex vivo* experimental studies, the perfusion medium used was protein-free only for DZP (Myllynen and Vähäkangas 2002).

Table V-1 : Summary of the experimental studies used for the pPBPK model evaluation at the end of pregnancy

Compound	No. of women	BW (kg)	FW (weeks)	Admin.	Dose (mg)	Dosing	Reference
MDZ	11	69	36-39 ^a	PO	15	SD	(Kanto et al. 1983)
THEO	10	72.7	38	PO	160	MD	(Ron et al. 1984)
ZIDO	26	┐ ^β	8.6	PO	200	MD	(S.-S. Siu et al. 2005)
	7	60-110 ^γ	36-39 ^a	PO/Inf	200/140	MD	(O'Sullivan et al. 1993)
NEVI	38	58.3	37	PO	200	SD	(Benaboud et al. 2011)
EMTRI	38	58.3	37	PO	400	SD	(Hirt et al. 2009)
LAMI	123	73.5	36	PO	300	MD	(Benaboud et al. 2012)
OND	41	55.2	8.5	PO	8	MD	(S.-S. N. Siu, Chan, and Lau 2006)
	10	80.7	37	IV	4	SD	(Elkomy et al. 2015)
DZP	-	72.3 ^η	38 ^a	IV	10	SD	(Mandelli et al. 1975; Moore and McBride 1978; Ridd et al. 1989)
MNZ	10	57.7	6.8	Inf	500	SD	(Karhunen 1984)
	16	┐ ^β	38 ^a	Inf	500	SD	(Visser and Hundt 1984)
CEFU	9	70.9	28.2	IV	1500	MD	(De Leeuw et al. 1993)
	7	74	39	IV	750	SD	(Philipson and Stiernstedt 1982)

SD: single dose; MD: multiple doses; IV: intravenous; PO: per os; Inf: infusion; a default value; ^βBW0 set as 60kg (default value) in the model; ^γBW set as 70kg (Zhang and Unadkat 2017) in the model; ^ηtaken from Ridd et al. (1989).

Table V-2 : Values of the compound-specific parameters of the pPBPK model for the ten compounds of our study.

Compound	$kgutabs$ (h ⁻¹)	F	fup	Rbp	CL_{met} (L/h/kg)	CL_{rc} (L/h)	CL_{sysc} (L/h)	Reference
MDZ	4	0.51 ^a	0.032	0.66	20.76 ^a	0.085*	-	(Zhang and Unadkat 2017)
THEO	1	0.97 ^a	0.58	0.82	0.044 ^b	0.45*	-	(Zhang and Unadkat 2017)
ZIDO	4.05	0.83 ^a	0.8	0.91	0.41 ^b	15.5*	52.8	(Zhang and Unadkat 2017)
NEVI	0.67	0.60 ^β	0.4	1.04	0.054 ^a	0.07	-	(De Sousa Mendes et al. 2017)
EMTRI	0.27 ¹	0.93	0.96	1	0.096 ^a	13	-	(De Sousa Mendes et al. 2016)
LAMI	1.04 ²	0.85	0.84	1.5	0.162 ^a	16.8	-	(De Sousa Mendes et al. 2015)
OND	1.05	1	0.27	1.16	1.55 ^{a,c}	F_{GFR}	-	(Dallmann, Ince, et al. 2018) (Hsyu et al. 1994)
DZP	-	-	0.02	0.59	3.88 ^{a,c}	F_{GFR}	-	(Dallmann, Ince, et al. 2018)
MNZ	-	-	0.89	0.82	0.056 ^{a,c}	0.49	-	(Dallmann, Ince, et al. 2018)
CEFU	-	-	0.67	0.78	-	11.9	-	(Dallmann, Ince, Solodenko, et al. 2017)

¹Set as 50% of the published value based on visual fitting. ²Estimated with non-pregnant and pregnant women mixed data. ^aProduct of the fraction absorbed and the fraction escaping gut metabolism. ^βSet as 50% of the published value based on visual fitting. ^aCalculated with the well-stirred liver model using an hepatic plasma flow of 53.91 L/h for a 60 kg woman. ^bThe intrinsic hepatic unbound clearance was corrected by fup and scaled to a 60 kg woman. ^c CL_{iv} was computed as Dose/AUC observed for a non-pregnant woman. * CL_{rc} not scaled to $FGFR$ variations.

Table V-3 : Values of the placental transfer-specific parameters of the pPBPK model for the ten compounds of our study.
For six compounds, no values for $kd_{mp:fp}$ and $kd_{fp:mp}$ (ExV model) were available. For the InV model, no Papp values for EMTRI were available.

Compound	Parameter	Value	Reference	Compound	Parameter	Value	Reference
MDZ	$\log MA$	2.24	(Zhang and Unadkat 2017)	THEO	$\log MA$	1.28	(Zhang and Unadkat 2017)
	MW_{eff} (g.mol ⁻¹)	286.8	(Zhang and Unadkat 2017)		MW_{eff} (g.mol ⁻¹)	180.2	(Zhang and Unadkat 2017)
	$Papp$ (nm.s ⁻¹)	489.9	(Zhang and Unadkat 2017)		$Papp$ (nm.s ⁻¹)	335.5	(Zhang and Unadkat 2017)
	$kd_{mp:fp}$ (min ⁻¹)	-			$kd_{mp:fp}$ (min ⁻¹)	0.00094	(Omarini et al. 1993)
	$kd_{fp:mp}$ (min ⁻¹)	-			$kd_{fp:mp}$ (min ⁻¹)	0.00153	(Omarini et al. 1993)
ZIDO	$\log MA$	1.31	(Zhang and Unadkat 2017)	NEVI	$\log MA$	1.88	(De Sousa Mendes et al. 2017)
	MW_{eff} (g.mol ⁻¹)	267.2	(Zhang and Unadkat 2017)		MW_{eff} (g.mol ⁻¹)	266	(De Sousa Mendes et al. 2017)
	$Papp$ (nm.s ⁻¹)	212.4	(Zhang and Unadkat 2017)		$Papp$ (nm.s ⁻¹)	301	(Yazdanian et al. 1998)
	$kd_{mp:fp}$ (min ⁻¹)	-			$kd_{mp:fp}$ (min ⁻¹)	0.00128	(De Sousa Mendes et al. 2017)
	$kd_{fp:mp}$ (min ⁻¹)	-			$kd_{fp:mp}$ (min ⁻¹)	0.00106	(De Sousa Mendes et al. 2017)
EMTRI	$\log MA$	1.16	(De Sousa Mendes et al. 2016)	LAMI	$\log MA$	1.04	
	MW_{eff} (g.mol ⁻¹)	230.25	(De Sousa Mendes et al. 2016)		MW_{eff} (g.mol ⁻¹)	229	(Benaboud et al. 2012)
	$Papp$ (nm.s ⁻¹)	-			$Papp$ (nm.s ⁻¹)	12	(de Souza et al. 2009)
	$kd_{mp:fp}$ (min ⁻¹)	0.00724	(De Sousa Mendes et al. 2016)		$kd_{mp:fp}$ (min ⁻¹)	-	
	$kd_{fp:mp}$ (min ⁻¹)	0.00132	(De Sousa Mendes et al. 2016)		$kd_{fp:mp}$ (min ⁻¹)	-	
OND	$\log MA$	2.08		MNZ	$\log MA$	1.28	
	MW_{eff} (g.mol ⁻¹)	293	(Dallmann, Ince, et al. 2018)		MW_{eff} (g.mol ⁻¹)	171	(Dallmann, Ince, et al. 2018)
	$Papp$ (nm.s ⁻¹)	1100	(Irvine et al. 1999)		$Papp$ (nm.s ⁻¹)	481	(Cherian et al. 2015)
	$kd_{mp:fp}$ (min ⁻¹)	-			$kd_{mp:fp}$ (min ⁻¹)	-	
	$kd_{fp:mp}$ (min ⁻¹)	-			$kd_{fp:mp}$ (min ⁻¹)	-	
DZP	$\log MA$	2.76		CEFU	$\log MA$	1.30	
	MW_{eff} (g.mol ⁻¹)	263	(Dallmann, Ince, et al. 2018)		MW_{eff} (g.mol ⁻¹)	424	(Dallmann, Ince, Solodenko, et al. 2017)
	$Papp$ (nm.s ⁻¹)	639	(Yazdanian et al. 1998; Yee 1997; Thomas et al. 2008; Stenberg et al. 2001; Garberg et al. 2005; Neuhaus et al. 2006)		$Papp$ (nm.s ⁻¹)	4.95	(Saitoh et al. 2004)
	$kd_{mp:fp}$ (min ⁻¹)	0.0188	(Myllynen and Vähäkangas 2002)		$kd_{mp:fp}$ (min ⁻¹)	-	
	$kd_{fp:mp}$ (min ⁻¹)	0.00008	(Myllynen and Vähäkangas 2002)		$kd_{fp:mp}$ (min ⁻¹)	-	

Variability and sensitivity analyses

We performed Monte Carlo (MC) simulations ($n = 10,000$) in order to assess the impact of inter-individual variability and uncertainty in parameters' values of the pPBPK model on the maternal and fetal concentrations. We assigned truncated normal distributions to the physiological and compound-specific parameters (absorption, elimination, partition coefficients, placental transfer parameters) with a variation coefficient of 30% and 50%, respectively.

A global variance-based sensitivity analysis (SA) was conducted on the pPBPK model to identify the compound-specific parameters which had the most impact on the internal fetal exposure. We selected two model outputs: the maximal fetal plasma concentrations ($C_{max_{fet}}$) and the area under the fetal plasma concentration-time curve (AUC_{fet}). The Sobol method was used for the analysis (Sobol' et al. 2007). The analysis was run for a theoretical substance that is eliminated by hepatic metabolism only and fully absorbed. For most of the parameters, truncated normal distributions were assigned with a coefficient of variation of 100% or 50% around their mean value. A lognormal distribution and a log-uniform distribution were assigned to the hepatic clearance and the placental transfers, respectively, to allow very low values (Table S8 in Supplementary Material). The SA was run at the end of each trimester of pregnancy ($FW = 13, 26$ and 39 weeks). Model output variances were estimated employing MC integrals from two independent input samples $n_1 \times p_1$ matrices (the "sample" matrix M1 and the "resample" matrix M2), with n_1 the sample size ($n_1 = 100,000$) and p_1 the number of parameters. Each row in M1 and M2 stands for a possible parameter combination. SA results are presented as two indices: the first order index (FOI) which is the variance contribution of one parameter to the total model variance, and the total order index (TOI) which is the result of the main effect of the parameter and of its interactions with the other parameters.

Software

The pPBPK model was built in GNU MCSim (Bois 2009) software (available at <http://www.gnu.org/software/mcsim/>). It converts model equations into C code and solves it by numerical integration. The R software was used for graphics (R Core Team 2018).

Results

Model evaluation: non-pregnant profiles

Before proceeding to the pPBPK model evaluation, we first assessed the predictions for non-pregnant women in order to ensure that our evaluations focused on pregnancy will not be biased

by a poor predictive performance of the non-pregnant period. In that respect, plasma concentrations were simulated for non-pregnant women and compared to observed *in vivo* data for the ten selected compounds. The non-pregnant model corresponds to the pPBPK model parameterized with the initial values for volumes and blood flows. The posology and subjects' information are given in Supplemental Material (Table S9). The predicted pharmacokinetic profiles adequately described the observed plasma concentrations for all the substances but NEVI and EMTRI. We then re-parameterized the bioavailability for NEVI and the absorption rate constant for EMTRI by visual fitting to improve the model predictability. Although the absorption and elimination slopes in the initial NEVI profile seemed correct, the concentrations were constantly over-predicted. Concerning EMTRI, both the initial absorption and elimination slopes seemed steeper than the observed ones. The initial profiles are provided together with the updated profiles in Supplemental Material (Figure S2 & S3). The adjusted values were used in the following and are given in Table V-2. After the calibration of these two parameters, more than 80% of the simulated concentrations were within the two-fold error interval, except for LAMI (67%) and MNZ (76%). The model predictability could be a bit lower for the times far from the administration at low concentrations (*e.g.*, LAMI).

Model evaluation at term

The pPBPK model including the placental transfers models was evaluated in maternal plasma at term for the ten selected compounds (Figure V-2). Globally, the simulated profiles well described the data. The impact of the placental transfer modelling on the simulated maternal concentration-time profiles was limited since the four profiles showed similar results. For instance, the maximal deviation between the four models for MDZ was less than 6%. The only significant difference was for LAMI at the end of the elimination phase at low concentrations (Figure S4 in Supplemental Material). Table V-4 presents the predicted maximum maternal plasma concentration (C_{max}) and time to reach C_{max} (T_{max}) for orally administered compounds, but only for the perfusion-limited transfer since model predictions were similar for the four placental transfer models. Because the data covered the whole pharmacokinetic phase for each compound, the observed C_{max} and T_{max} were identifiable even if the sampling times for NEVI, EMTRI and LAMI were highly variable between the individuals. The predicted C_{max} and T_{max} were all within a two-fold error range except T_{max} for LAMI (the relative error was equal to -73.2%). Therefore, the pPBPK model presents a good accuracy in maternal C_{max} and T_{max} predictions at term.

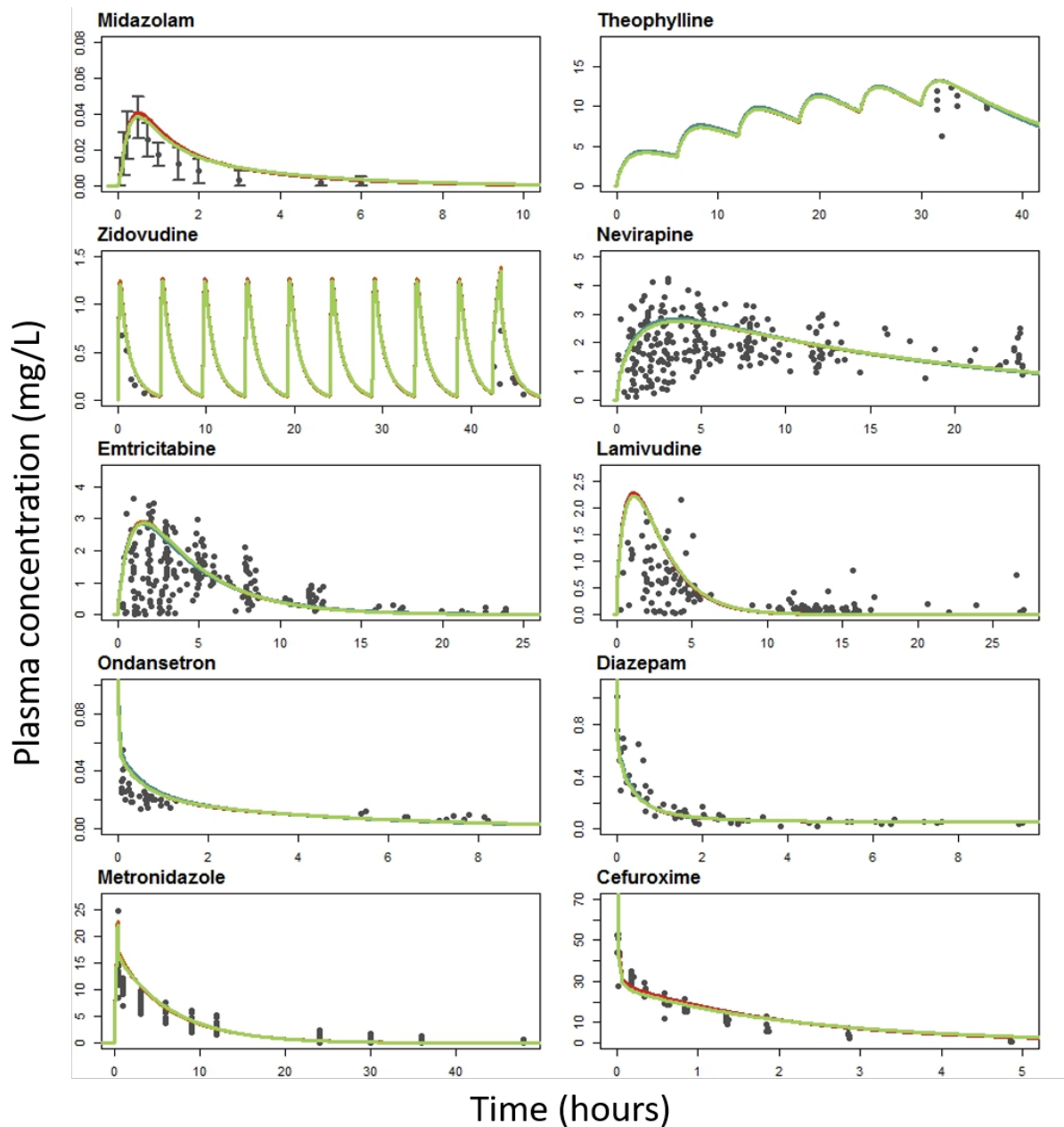


Figure V-2 : Plasma concentration-time profiles of the ten substances in pregnant women at term.

The black dots stand for the measured concentrations, and the solid lines for the predicted mean plasma concentration according to the four placental transfer models: SE model in orange; InV model in red; PL model in green; ExV model in blue. See Table V-1 for the posology and Figure S4 for semi-logarithmic plots.

Table V-4 : Maximum maternal plasma concentrations (C_{max}) at the corresponding time (T_{max}) predicted by the perfusion-limited model for the placental transfers (PL model).

The predictions correspond to the central value obtained by a deterministic simulation and the 95% interval of confidence obtained with the MC simulations. The relative error compared to the observed value is also given in percent.

Compound	C _{max} (mg/L)		T _{max} (h)	
	Obs	Pred (RE(%))	Obs	Pred (RE(%))
MDZ	0.038	0.038 [0.008 – 0.103] (0)	0.5	0.52 [0.17 – 1.83] (4)
THEO	12.26	13.15 [5.17 – 55.53] (7.2)	3	1.75 [0.67 – 4.67] (-41.7)
ZIDO	0.72	1.35 [0.92 – 4.65] (87.5)	0.93	0.98 [0.83 - 1] (5.4)
NEVI	2.94	2.75 [1.01 – 9.61] (-6.5)	3.8	3.65 [1 – 12.83] (-3.9)
EMTRI	3.61	2.86 [0.85 – 17.66] (-20.8)	0.96	1.65 [1 – 5.33] (71.9)
LAMI	2.15	2.22 [0.97 – 10.94] (3.2)	4.29	1.15 [0.5 – 3.5] (-73.2)

The sampling times of the fetal data for model evaluation were heterogeneous due to the *alea* in the time of delivery. For few substances, the observed data were not available in the elimination phase (MDZ, NEVI and MNZ). Inversely, data in the early pharmacokinetic phase were lacking for OND and CEFU. Such shortcomings rendered the assessment not fully complete. The predictive performance of the four placental transfer models was assessed by comparing their predictions to measured umbilical cord plasma concentrations at term (Figure V-3 for the pharmacokinetic profiles, Figure V-4 for the goodness-of-fit plots based on measured umbilical cord concentrations, and Figure S6 for the goodness-of-fit plots based on plasma $C_{max_{fet}}$). As expected, the placental transfer models had an influence on the simulated profiles (Figure V-3). The fetal profiles simulated with the *PL* model followed the maternal profiles and had systematically the highest fetal intake rate with the ability to reach $C_{max_{fet}}$ faster than the other models. For several substances, the *PL* and *InV* profiles were quite close (overall profile for THEO, NEVI and MNZ, or their elimination slopes for OND and DZP), but for other substances the *InV* profiles exhibited a diffusion-limited distribution in the fetus. In most of the cases, the *SE* and *ExV* profiles were well below the *PL* and *InV* ones and seemed extremely flat for six substances (MDZ, ZIDO, CEFU, MNZ, DZP and OND). Regarding the substances tested, several types of fetal pharmacokinetics can be generated by the four transfer models.

The *PL* model showed a slight tendency to overprediction, whereas the *SE* model showed a tendency to underprediction. No such pattern was observed for the *InV* and *ExV* models. For all compounds but OND, at least one of the simulated profiles was in good agreement with the observed data. However, the model with the best predictability often differed between substances: the *PL* model showed the best performance for 6 of the 10 substances (MDZ, THEO, ZIDO, DZP, MNZ, CEFU); the *SE* model for three substances (NEVI, EMTRI and LAMI); the *InV* model for two substances in association with the *PL* model (THEO and MNZ) and also for LAMI in association with *SE* model; the *ExV* model was never the best fit but was evaluated on four substances only.

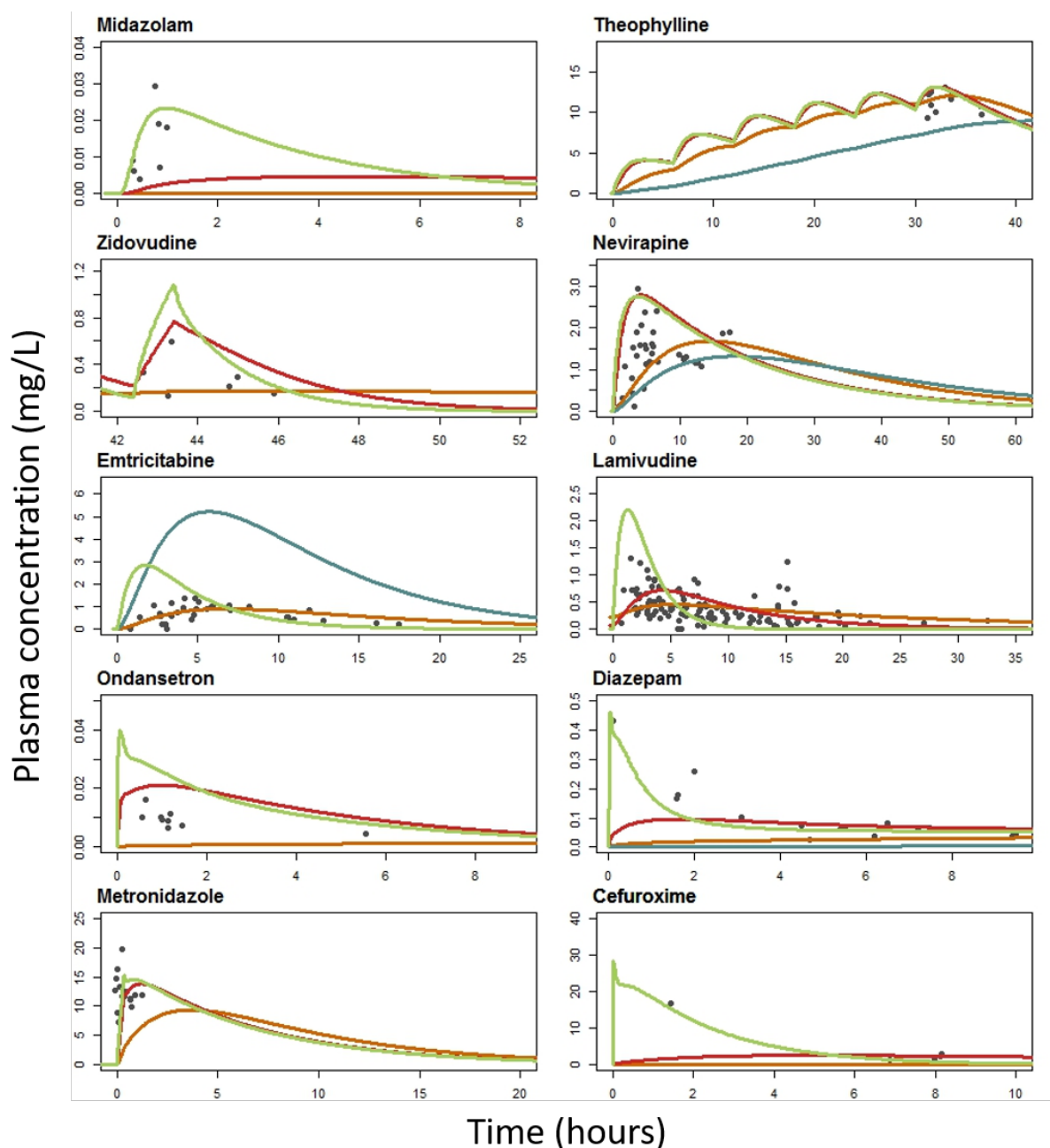


Figure V-3 : Umbilical cord plasma concentration-time profiles of the ten tested substances.

The black dots stand for the measured concentrations. The solid lines represent the predicted mean plasma concentration according to the four placental transfer models: SE model in orange; InV model in red; PL model in green; ExV model in blue. See for the posology and Figure S5 for semi-logarithmic plots.

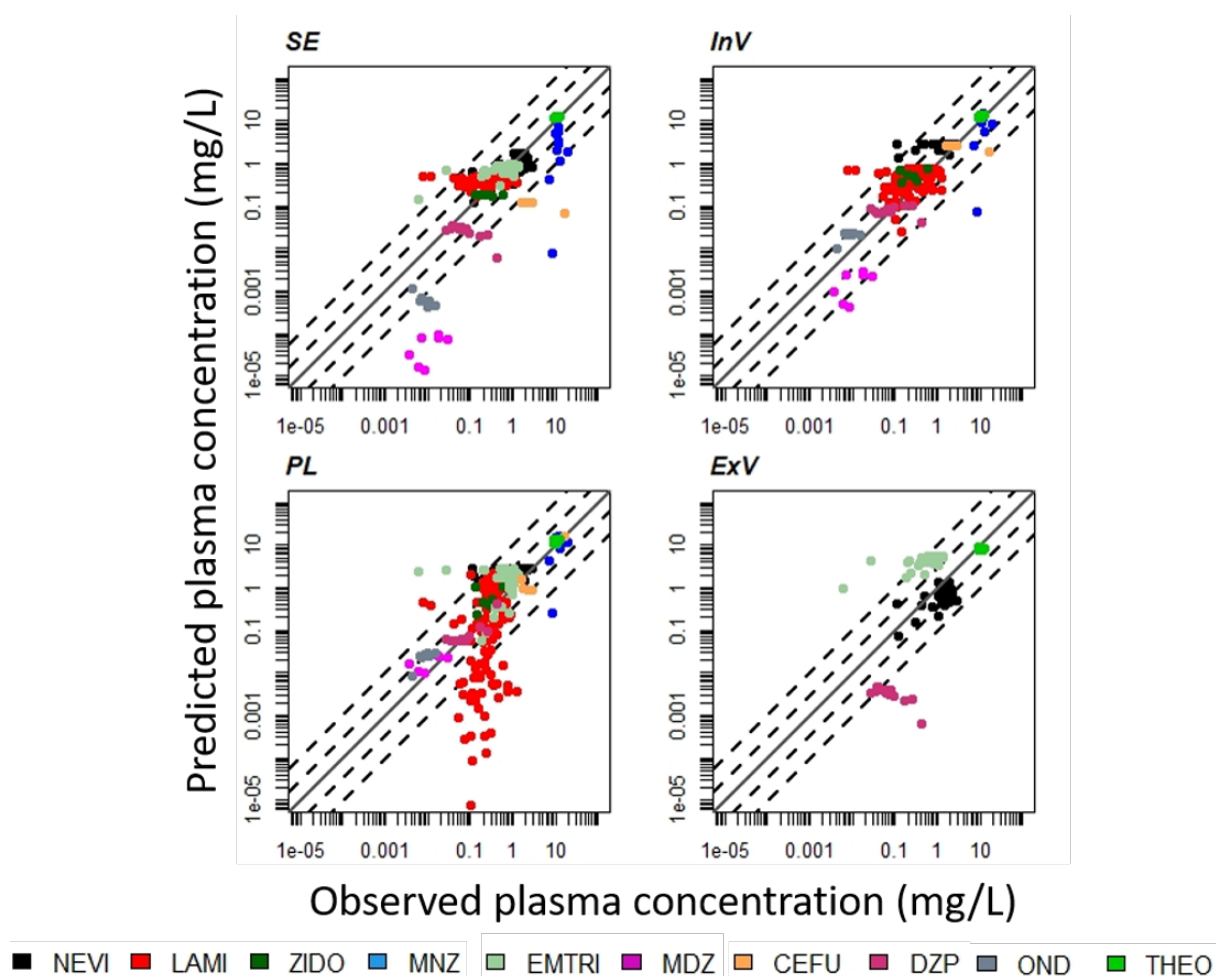


Figure V-4 : Goodness-of-fit plot for the fetal plasma concentrations.

The panels stand for the four placental transfer models (*SE* model in top left, *InV* model in top right, *PL* model in bottom left and *ExV* model in bottom right). The solid line indicates the line of identity and the dashed lines the three-fold and the ten-fold error ranges.

The *InV* model showed the highest percentage (81%) of predictions within the three-fold interval followed by the *SE* (71%), *PL* (67%) and *ExV* models (41%), and the lowest percentage of predictions out of the ten-fold error interval (6%), followed by the *SE* (11%), *PL* (16%) and *ExV* (18%) models (Table S10 in Supplemental Material). These results were highly dependent on the number of data per substance. If a model performs well for a compound with numerous data, the predictive performance will be high. The reverse is also true: a poor performance for a compound with numerous data will decrease predictability. For instance, the *SE* model presented its highest predictive performance for three compounds which had the highest number of data (NEVI, EMTRI and LAMI). We then computed the number of times a transfer model showed the best predictability per substance and presented the results as relative percentages (% = number of times a model show the best performance / number of substances

tested with this model). Concerning the *InV* model (9 tested substances), 78% of the tested substances had at least 80% of their simulated concentrations within the three-fold error interval. In comparison, the predictive performance of the *PL*, *SE* and *ExV* models were much lower with respectively 50%, 40% and 25% of their tested substances which met the similar criteria. The *ExV* model showed the highest percentage of simulated concentrations out of the ten-fold error interval for 50% (*i.e.*, EMTRI 17% and DZP 81%) of the tested substances. The *SE*, *PL* and *InV* models followed in decreasing order with 40%, 20% and 11%, respectively. Finally, the same ranking of the models was obtained from the four criteria presented here starting from the best performances: *InV*, *PL*, *SE* and *ExV* models. In only one case, the *SE* model performed better than the *PL* model.

Table V-5 compares the simulated and observed plasma $C_{max_{fet}}$ and $T_{max_{fet}}$ for the four placental transfer models. Concerning the simulated maximum concentrations, 70% of $C_{max_{fet}}$ simulated with the *SE* model were within the ten-fold error range and 50% within the three-fold error interval. All the $C_{max_{fet}}$ simulated with the *InV* model were within the ten-fold error range and 67% were within the three-fold error interval. The $C_{max_{fet}}$ simulated with the *PL* model were all comprised within the three-fold error range and it must also be noticed that 60% of corresponding $T_{max_{fet}}$ were within the [-50 – 100%] relative error interval. Furthermore, the uncertainty intervals simulated by the *PL* model were narrower than the ones of the other models and were included within the ten-fold error range, except for EMTRI. Finally, 75% of $C_{max_{fet}}$ simulated with the *ExV* model were within the ten-fold error range and 50% within the three-fold error range.

Table V-5 : Predictions of the maximum fetal plasma concentration ($C_{max_{fet}}$) at the corresponding time ($T_{max_{fet}}$) according to the four placental transfer models.

The observations and the predicted median value are reported together with the 95% confidence interval.

Compound	Obs	SE model	InV model	PL model	ExV model
$C_{max_{fet}}$					
MDZ	0.030	0.0002 [2.8 E-6;0.015]	0.0049 [7.85 E-4;0.02]	0.023 [0.005;0.075]	-
THEO	13.01	12.06 [3.43;50.42]	13.10 [4.99;58.15]	13.09 [5.13;58.72]	8.94 [0.99;41.45]
ZIDO	0.59	0.17 [0.016;1.07]	0.77 [0.45;3.34]	1.08 [0.74;4.53]	-
NEVI	2.94	1.68 [0.06;6.55]	2.78 [0.97 - 10.14]	2.75 [1;10.59]	1.32 [0.12;3.97]
EMTRI	1.38	0.90 [0.16;7.44]	-	2.84 [0.86;18.93]	5.21 [0.82;35.96]
LAMI	1.31	0.46 [0.22;3.66]	0.72 [0.3;4.32]	2.20 [0.94;11.61]	-
OND	0.016	0.0013 [2.4 E-5;0.026]	0.021 [8.17 E;7;0.027]	0.04 [0.02;0.08]	-
DZP	0.43	0.04 [2.4 E-4;0.44]	0.09 [0.02;0.28]	0.46 [0.26;0.99]	0.0084 [4.7 E-4;0.02]
MNZ	19.7	9.37 [3.13;48.56]	13.85 [0.05;46.63]	15.38 [10.97;76.42]	-
CEFU	17	0.12 [0.006;0.23]	2.66 [0.48;9.78]	28.47 [16.88;53.81]	-
$T_{max_{fet}}$					
MDZ	0.75	> 12	4.75 [1.33;18.67]	0.98 [0.5;4.17]	-
THEO	3	4[2;24]	2.35 [1.5;6.33]	2 [1.17; 5]	> 12
ZIDO	0.93	2.68 [1.0;23.5]	1.03 [1.00;2.67]	1.02 [1.00;1.02]	-
NEVI	3.8	> 12	4.2 [1.83; 15.5]	3.77 [1.33;13.17]	> 12
EMTRI	4.2	6.8 [2.67; 24]	-	1.77 [1.17;5.33]	5.72 [3.67;19.17]
LAMI	1.55	5.25[2.67; 1]	4.35 [2.67; 9.5]	1.3 [0.67;3.67]	-
OND	0.63	> 12	0.95 [0.33; 24]	0.083 [0.03;0.52]	-
DZP	0.1	> 12	1.68 [0.5; 24]	0.033 [0.03;0.13]	> 12
MNZ	0.25	3.68 [0.66;14.67]	1.2 [0.33; 24]	0.35 [0.35;1.25]	-
CEFU	1.6	11.35 [5; 24]	5.1 [2; 24]	0.18 [0.03;0.87]	-

Model evaluation: early pregnancy

The pPBPK model was also evaluated in early pregnancy for MNZ, ZIDO and OND, and at the start of the third trimester for CEFU for the *SE*, *InV* and *PL* models since no *ex vivo* data were available for the *ExV* model calibration. Figure V-5 presents the predictive performance for ZIDO and OND in early pregnancy in the form of boxplots of the simulated ratios of the fetal tissue concentrations over the maternal plasma concentrations (F/M). For all transfer models, the interquartile range (IQR) of the simulated ratios were wider than the observed ones. The ZIDO simulations with the *SE* model almost contained the observed IQR (simulated IQR: [0.52-2.02] and observed IQR: [0.40-1.36]) whereas the *InV* and *PL* models overpredicted the ratios (simulated IQR: [0.96-1.96] for *InV*, [0.91-1.80] for *PL*). Concerning OND, the simulated IQR with the *SE* model contained the data whereas the simulated IQR with the *PL* and *InV* model were largely above the observed values. Finally, for both substances the *SE* model's predictions presented the best agreement to the data. For MNZ, the simulated placental, fetal tissue and plasma pharmacokinetics well described the data (Figure S7 in Supplemental Material). The simulated pharmacokinetics were close for the three models. In each case, the observed data were contained within simulated 2.5th–97.5th percentile ranges of each model. In fetus and placenta, the *InV* and *PL* predictions were similar, and the *SE* model simulated high *Tmax* in comparison to the *InV* and *PL* models. The uncertainty intervals were also wider with the *SE* model.

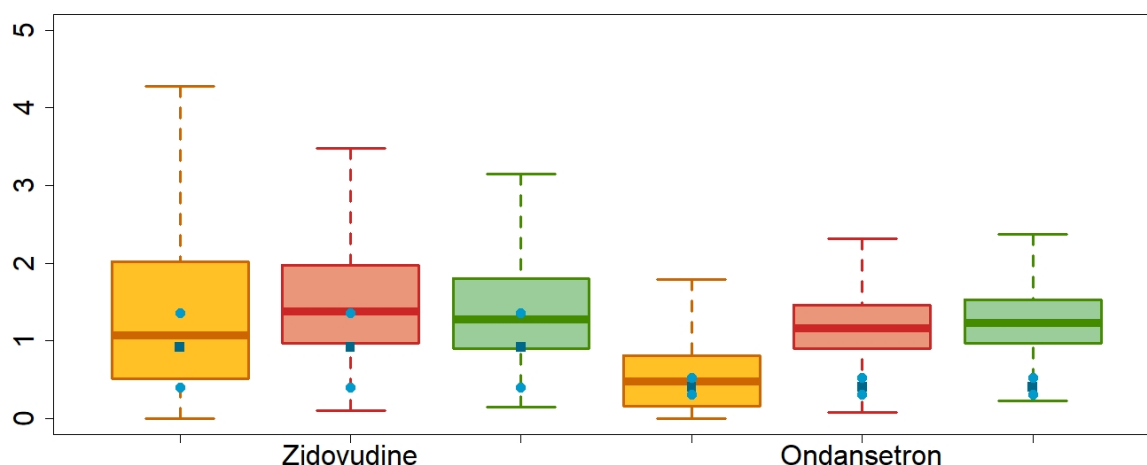


Figure V-5 : Boxplots of the simulated ratios between the total concentration in fetus and the maternal plasma concentration, together with the data during the first trimester of pregnancy.

10,000 Monte Carlo simulations were performed with the pPBPK with the SE (orange), InV (red) and PL (green) models. The dark blue squares stand for the median observed ratios and the light blue circles for the associated IQR.

For CEFU in early third trimester, the maternal predictions were similar for the three models and well described the data (Figure V-6). Regarding the fetal toxicokinetics, the predictions of the three models differed. The *InV* and *SE* models' simulations were rather constant and the *InV* predicted levels were above the *SE* model ones. and their intervals of uncertainty practically never overlapped. The *PL* model simulations showed the best agreement with the observed values and the highest level for $C_{max_{fet}}$ with the fastest $T_{max_{fet}}$ among the three models. The interval of uncertainty was the only one to contain all the observed data. For both the mother and the fetus, the predicted intervals were quite large, specially at low doses. The predicted uncertainty was driven by the distributions assigned to the model's parameters whose variations were close to the human inter-individual variability affecting the ADME processes (30% or 50% of variation depending on the process). Refining the distributions of the most influential parameters (such as the clearances) should result in narrower intervals.

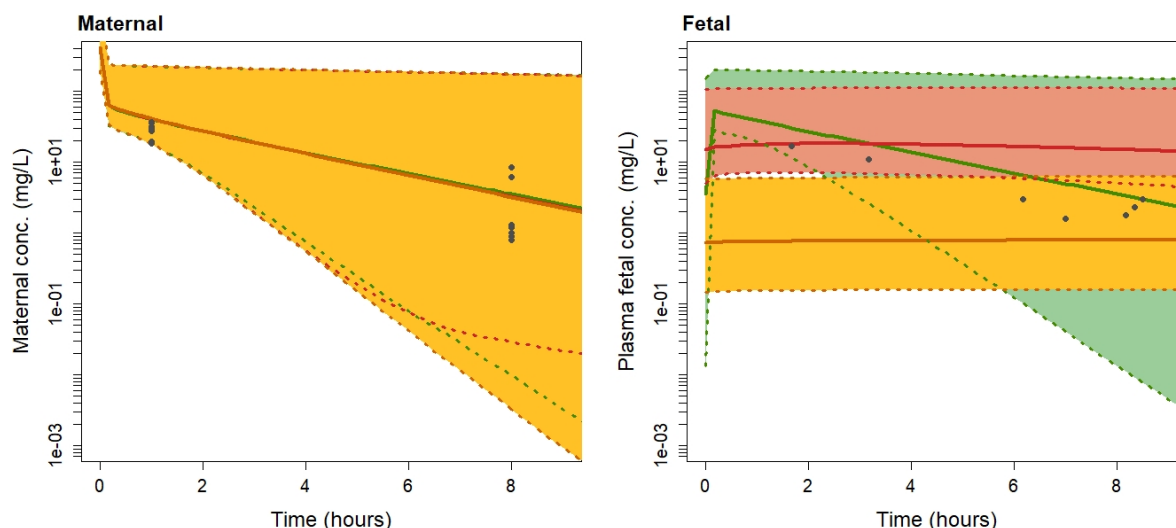


Figure V-6 : Simulated (lines) and observed (circles) cefuroxime concentration-time profiles in maternal plasma (left window) and venous umbilical cord plasma (right window) in early third trimester after the intravenous administration of 1,500mg three times a day predicted by the SE (orange), InV (red) and PL (green) models.

The shaded area indicates the predicted 95th confidence interval. The solid lines stand for the MC simulated median profiles and the dotted lines delimit the intervals of uncertainty for each model.

Impact of the placental transfer models on the fetal dosimetry

The impact of the placental transfer models on the fetal internal dosimetry was evaluated at the three different trimesters of pregnancy (at $FW = 13, 26$ and 39 weeks) with compounds for which all the placental transfer parametrization information was available (*i.e.*, THEO, NEVI and DZP). Table V-6 summarizes the values of the transfer constant $K_{mp:fp}$ (and $K_{fp:mp}$ for the *ExV* model), of $C_{max_{fet}}$ and $AUC_{24_{fet}}$ simulated by each transfer models. As expected, the simulated $K_{mp:fp}$ values increased as the term of pregnancy approaches. The *ExV* model simulated the lowest $K_{mp:fp}$ values for THEO and NEVI at each trimester. For all placental transfer models but *ExV* model, the $AUC_{24_{fet}}$ tends to increase throughout pregnancy. Mixed results were observed for $C_{max_{fet}}$: it increases along pregnancy with the *PL* model whereas it decreases with the *ExV* model, and no general trends can be identified for the *SE* and *InV* models except a small decrease during the second trimester.

Table V-6 : Maximal concentration in fetal plasma (C_{max}fet) and the area under the curve 24h after the administration(AUC₂₄fet) predicted by the SE, InV, PL and ExV models following a maternal exposure to THEO (160 mg per os), NEVI (200 mg per os) and DZP (10 mg per os).

The median values are given at each trimester. The $K_{mp:fp}$ (and $K_{fp:mp}$ for the ExV model) values are given for each model.

Compound	Model	T1			T2			T3		
		$K_{mp:fp}$ (mL/min)	AUC ₂₄ fet (mg.h/L)	C _{max} fet (mg/L)	$K_{mp:fp}$ (mL/min)	AUC ₂₄ fet (mg.h/L)	C _{max} fet (mg/L)	$K_{mp:fp}$ (mL/min)	AUC ₂₄ fet (mg.h/L)	C _{max} fet (mg/L)
THEO	SE	2	2540	2.95	7.2	2747	2.47	14.6	3013	2.54
	InV	25.2	2612	4.02	89.6	3238	3.83	181.7	3777	4.16
	PL	-	2615	4.14	-	3265	4.44	-	3830	4.72
	ExV	0.4 ^α	2920	2.61	1.4 ^α	1968	1.64	2.3 ^α	1579	1.43
NEVI	SE	0.8	1732	1.63	2.8	1598	1.29	5.6	1619	1.26
	InV	22.6	1968	3.69	80.4	2328	3.05	163	2706	3.19
	PL	-	1973	3.91	-	2348	4.40	-	2742	4.91
	ExV	0.5 ^β	1849	1.74	2 ^β	1632	1.34	3.2 ^β	1364	1.15
DZP	SE	6.3	34	0.04	22.6	42	0.03	45.7	48	0.04
	InV	48	44	0.11	170.7	70	0.08	346	91	0.08
	PL	-	45	0.19	-	78	0.31	-	112	0.40
	ExV	7.1 ^γ	29	0.03	28.9 ^γ	11	0.01	46.9 ^γ	7	0.01

^α $K_{fp:mp}$ = 0.3 (T1), 1.2 (T2), 1.9 (T3) mL/min; ^β $K_{fp:mp}$ = 0.5 (T1), 2 (T2), 3.3 (T3) mL/min; ^γ $K_{fp:mp}$ = 0.02 (T1), 0.06 (T2), 0.1 (T3) mL/min.

The differences in $C_{max_{fet}}$ and $AUC_{24_{fet}}$ predictions by the placental transfer models changed as pregnancy progressed and among the three compounds, DZP exhibited the highest differences between the models. The mean relative error between the highest and the lowest simulated $C_{max_{fet}}$ increased from 244% in T1 to 1486% in T3. A similar trend was found with the mean relative error between the highest and the lowest simulated $AUC_{24_{fet}}$ values (28% in T1; 581% in T3). Therefore, the first trimester was the period for which the simulated fetal plasma peak and average internal exposures were the closest between the transfer models after a single maternal exposure. In general, the $AUC_{24_{fet}}$ predicted by the *InV* and *PL* models were quite close.

Figure V-7 presents the simulated fetal plasma concentration-time profiles of THEO, NEVI and DZP at the end of the three trimesters of pregnancy. The *PL* profiles only presented elimination phase slopes as the $C_{max_{fet}}$ were close to the initial time point. As observed in our other simulations, on one hand the *PL* and *InV* profiles were similar (rapid intake and fast elimination), and on the other hand *SE* and *ExV* models provided similar profiles but different from the *PL* and *InV* models (longer absorption). For each substance, the second and third trimester profiles were close and could differ from the first trimester profile specially for the *SE* and *ExV* models. Indeed, in each case the first trimester profile showed higher initial but lower final plasma concentration levels than with the two other trimesters (except for DZP with the *ExV* model). For all models but the *ExV* one, the fetal exposure is the highest at the end of the third trimester. For the *ExV*, the period of highest exposure is the first trimester. In most cases, the shape of the pharmacokinetic profiles was rather similar between the trimesters and only their magnitudes differed.

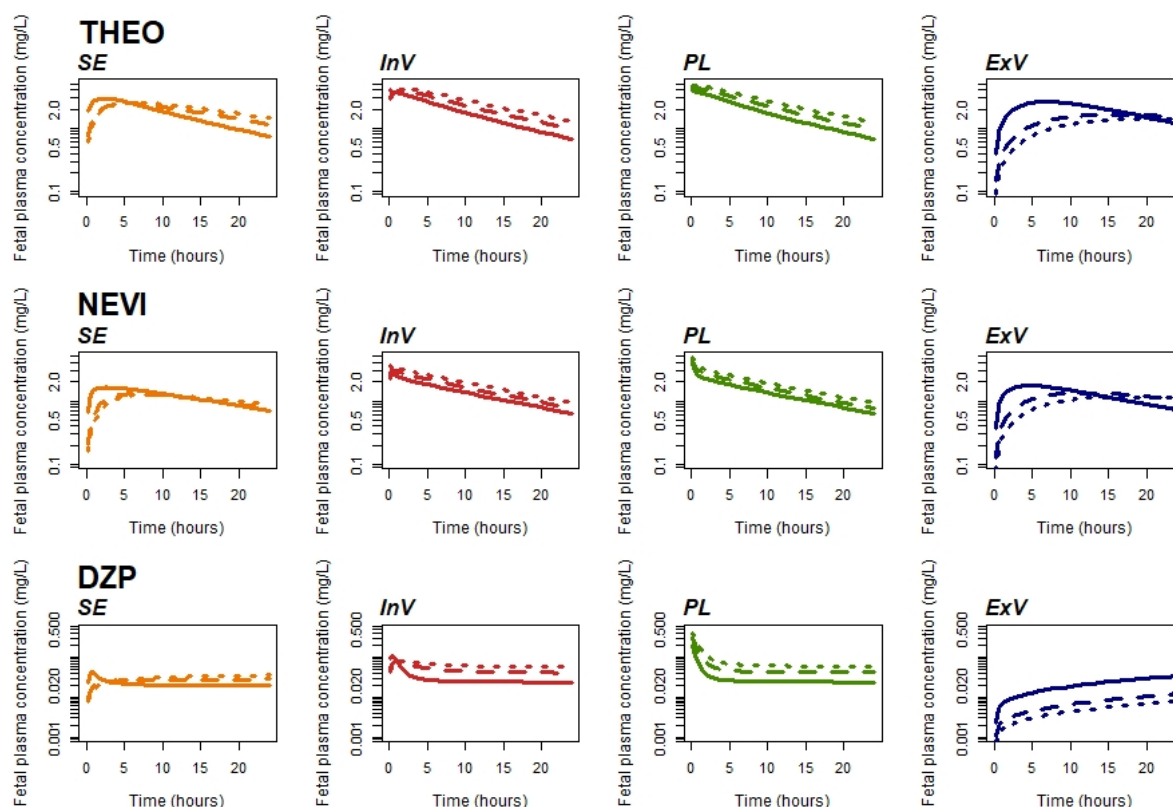


Figure V-7 : Predicted fetal plasma concentrations of THEO, NEVI and DZP after an oral administration of 160, 200, and 10 mg, respectively, to the mother at the end of the three trimesters of pregnancy.

The simulations were conducted with the SE, InV, PL and ExV models. Only the median profiles obtained from the Monte Carlo simulations are presented. The solid lines are used for the first trimester profiles, the dashed lines for the second trimester and the dotted lines for the third trimester.

Sensitivity analysis

The global sensitivity analyses identified the parameters to which the maximal concentration in the fetal plasma ($C_{max_{fet}}$) and the cumulative exposure in the fetal plasma, computed as the AUC (AUC_{fet}) are sensitive. As it could have been expected, the parameter driving the placental transfer ($K_{mp:fp}$) was the most influential parameter towards fetal plasma exposure. Overall, the ranking of the parameters did not differ significantly through the three trimesters. $C_{max_{fet}}$ was highly sensitive to three parameters: the placental transfers ($K_{mp:fp}$), the metabolic clearance (CL_{metc}) and the rest of body:plasma partition coefficient ($PC_{r:p}$). To a lesser extent, the unbound fraction (f_{up}) and the absorption rate ($k_{gutsabs}$) can impact $C_{max_{fet}}$. AUC_{fet} was highly sensitive to the placental transfers ($K_{mp:fp}$), the metabolic clearance (CL_{metc}) and the unbound fraction (f_{up}). After these parameters, three partition coefficients (adipose:plasma, placenta:plasma, and rest of the body:plasma) were identified. The rankings of the parameters by the first order and

total order indices were similar and significant interactions were observed between the three most influential parameters (Figure S8 in the Supplemental Material).

Discussion

In this study, we developed a new pPBPK model for characterizing maternal and fetal exposure through pregnancy, assessed its predictive capabilities associated to four placental transfer models and analyzed their impacts on fetal dosimetry throughout pregnancy. All our results were obtained for therapeutic substances with fast elimination kinetics due data availability.

The pPBPK model was able to adequately simulate the pharmacokinetics of the ten selected compounds in non-pregnant and pregnant women after oral, intravenous bolus or infusion intakes. For all compounds, the maternal model was parametrized using specific data or from previous PBPK models in order to provide adequate predictions of the maternal pharmacokinetics. Regardless of the placental transfer model included in the pPBPK model, the simulated maternal pharmacokinetic profiles were similar along the whole pregnancy. In other words, the placental transfers did not affect the pharmacokinetics in the mother. On the contrary, the fetal plasma pharmacokinetics varied highly in shape and magnitude according to the placental transfer model at different periods of pregnancy. Although general trends in the PK profiles can be identified according to the transfer model, it was not possible to identify a unique placental transfer model that showed undeniably the best predictive results for the set of tested substances. The models showing the highest estimated transfer values (*i.e.*, the *InV* and *PL* models) seemed better appropriate for predicting the fetal plasma concentration at term. Indeed, the *InV* model showed the highest agreement with the data and can generate a variety of different profiles. The fetal profiles simulated by the *PL* model followed the maternal pharmacokinetics and were in all cases but one, the ones that predicted the highest fetal exposure. For some substances, the *PL* profiles were not adequate and overpredicted the fetal exposure. The *SE* and *ExV* models showed the lowest global performance and their profiles were generally flat at term, *e.g.* the *ExV* model showed the lowest placental transfer constants for nevirapine, theophylline and diazepam. For several compounds, their predictions underpredicted the actual pharmacokinetics. Regarding the model performance in early pregnancy, no general conclusions could be drawn as very few data were available. The *SE* model provided accurate predictions compared to the *PL* and *InV* models for the three tested substances but these results could be affected by the uncertainty about the sampling time in the fetus that was not reported in the original papers (S.-S. N. Siu, Chan, and Lau 2006; S.-S. Siu

et al. 2005). We then assumed that the sampling occurred 15 minutes after the sampling time in the mother. Because the drug's distribution to the fetus was fast with the *PL* and *InV* models, any deviations in the sampling time could impact drastically the predicted concentrations in fetus. In that respect, the predictions by the SE models are less subject to our assumption since the predicted profiles were flat.

Chronic toxicity in offspring can either result from an acute fetal exposure, even single, during a well-defined critical period within organogenesis as well as long-term exposure during the prenatal life (Fragki et al. 2017). Therefore, the fetal concentration peak ($C_{max_{fet}}$) and the cumulative exposure (AUC_{fet}) in plasma are both exposure metrics of particular interest. We assessed the impact of the four models on these exposure metrics. Both $C_{max_{fet}}$ and $AUC_{24_{fet}}$ were the closest between the transfer models within the first trimester. During that period, $AUC_{24_{fet}}$ varied only by 28% between the lowest and the highest simulated values. Our results also showed similar rankings between the simulated $AUC_{24_{fet}}$ and $C_{max_{fet}}$ medians at every trimester (except for one substance in the first trimester). For all placental transfer models but *ExV* model, the $AUC_{24_{fet}}$ tends to increase throughout pregnancy. The growth in fetal plasma volume impacted the $AUC_{24_{fet}}$ simulated with the *ExV* model more than with the others, since in each model the simulated substance amount in the fetal plasma increased during pregnancy. The pPBPK model was also assessed for its predictability of $C_{max_{fet}}$ at term. A higher confidence could be attributed to the *PL* model predictions because its intervals were narrower than the ones of the other models. Unfortunately, the fetal data were usually too sparse to compute the observed AUC_{fet} limiting the assessment of the models.

In this study, we extended the recent works of Mian et al. (2020) and Liu et al. (2020) that performed a similar evaluation of three placental transfer models (all except the *PL* model) on a reduced set of substances at the end of a full-term pregnancy (Mian et al. (2020) for acetaminophen and Liu et al. (2020) for emtricitabine and acyclovir). Like highlighted in our results, the authors also observed different trends among the three substances: for acetaminophen the shape of simulated fetal profiles were similar between the models whereas for emtricitabine and acyclovir the fetal profiles simulated with the semi-empirical model differed from the ones simulated with the *ex vivo* and *in vitro* models. Another common point is that the models showing the highest placental transfer constant in Liu et al. (2020) (*i.e.*, *ex vivo*- and *in vitro*-based models) provided the most accurate predictions of fetal plasma concentrations. In our study, we also assessed our model for emtricitabine. The maternal-to-fetal transfer constant estimated with *ex vivo* data (17.5 mL/min) was close to the value used

by Liu et al. (18.8 mL/min). However, the pharmacokinetic profiles were quite different as Liu et al. (2020) assumed a symmetrical transfer unlike in our study (*i.e.*, fetal-to-maternal transfer constant was set to 1.6 mL/min). Therefore, our asymmetrical transfer assumption largely contributed to the accumulation of emtricitabine in the fetal plasma. The asymmetry of the transfers through the placenta was modelled for the *ExV* model as mother-to-fetus and fetus-to-mother transfers were determined experimentally. Only four compounds were tested with various situations regarding the magnitudes of the transfers. In all cases, the asymmetry in the transfers associated with the *ExV* model did not exhibit a higher predictability compared to the three other models with symmetrical transfers. Nevertheless, this asymmetry could be plausible for two compounds that could be ionized at a physiological pH. Theophylline is a weak base (one pKa equals to 8.6) and nevirapine is amphoteric (one pKa equals to 2.8). Because the fetal blood pH is lower in comparison to the maternal one, this could lead to the trapping of weak bases in the fetus and inversely weak acids in the mother (Heikkinen et al. 2017).

The placental transfer constant is not the only model parameter driving the plasma fetal exposure. For emtricitabine, the semi-empirical equation-based model in Liu et al. (2020) underpredicted the observed fetal data when our analogous model described well the observed data with a lower placental transfer constant estimated value (2.5 mL/min). The sensitivity analyses help in identifying the model parameters that influence the fetal exposure, as done with our global sensitivity analysis and the local one performed by Mian et al. (2020). In the latter study, they showed that the fetal acetaminophen concentration in the *ex vivo*-based model was highly sensitive to the placenta:plasma partition coefficient. Among the approaches tested here to parametrize the placental transfers, only the *ex vivo* cotyledon perfusion experiment is designed to inform on the partitioning into the placenta at term. Our global sensitivity analysis identified as the most influential parameters the placental transfers together with some maternal parameters as the clearance and the fraction unbound.

An additional critical point in selecting a placental transfer model is its ease of implementation, *i.e.* the parameters' calibration. The models tested here require various levels of information, from no specific data to dedicated experiments with fresh human tissues. The *PL* model does not need to be calibrated for each substance since the placental transfers are limited by the blood flows. The *SE* model only needs two physicochemical properties whose values are usually known: the molecular weight (*MW*) and the *logP*. Unlike those models, the *InV* and *ExV* models require generating data on the chemical permeability. The first one needs dedicated monolayer cell experiments to measure the *Papp* whereas the *ex vivo* single-

cotyledon perfusion experiment requires a fresh placenta. These two models are then more demanding in terms of resources than the *PL* and *SE* models (Aengenheister et al. 2018).

The *SE* and *InV* approaches are both based on a reference substance, *i.e.*, the transfer of the new compound is computed based on the known transfer of the reference substance. If the equation used in the first method cannot be modified easily for another reference compound, the *InV* approach allows either to keep midazolam as the standard (Atoyebi et al. 2019) or to change for another compound (Strikwold et al. 2017). In that latter case, the transfer constant of the new reference compound must be calibrated using fetal cord blood data. In this work, we kept midazolam transfer as the reference value for the *InV* model and used the reference value of the transfer provided by Zhang and Unadkat (2017). Because that value could be impacted by the pPBPK model structure, it could be envisaged to update this reference value by adjusting our pPBPK model to the fetal concentration of midazolam. The use of another reference substance could be also considered in order to better match the physico- and biochemical properties of a chemical family of interest (*e.g.*, hydrophilic compounds that passively diffuse with transfer rates much lower than placental blood flows, substrates of active transport enzymes expressed in the syncytiotrophoblast or persistent pollutants *etc.*).

Our study was based on publicly available data for the *SE*, *InV* and *ExV* approaches. Quantitative structure/properties relationship publications have produced large databases of observed intestinal *Papp* from monolayer Caco-2 cell culture (Pham-The et al. 2013; Broccatelli et al. 2016) and of placental clearance index (or transfer index, fetal transfer ratio *etc.*) values from single-cotyledon perfused experiments (Hewitt et al. 2007; Giaginis et al. 2009). Those databases were mainly built for drug compounds and gathered studies from various laboratories which did not necessarily used harmonized experimental protocols. For instance, the maternal-like and fetal-like transport media composition can be variable (*e.g.*, use of fetal bovine serum and lipids). In situation where proteins and lipids were added in transport media to account for binding, the physiologic differences observed between maternal and fetal blood content at term were not necessarily considered. This could impact the experimental transfers for highly bound compound. Furthermore, those physiological equilibrium are variable between stages of pregnancy. Although the *Papp* values are directly used in the *InV* approach, the *ExV* model does not include the *ex vivo* summary indexes but a cotyledon transfer constant estimated from the experimental concentrations collected in the maternal and fetal compartments. In this study, we identified only four substances (THEO, DZP, EMTRI and

NEVI) which gathered the required level of information for estimating the cotyledon first-order constants and extrapolating them to the placenta.

The *ex vivo* experiment is designed to mimic the placental transfers in the third trimester of pregnancy or at term (Kovo and Golan 2008). Among the different models tested, the *ExV* one clearly identifies the period to which the transfer constant is estimated whereas the transfers estimated by the *SE* and *InV* approaches do not correspond to any specific period of pregnancy. To date, no approach can represent the placental structure in the first trimester. The Caco-2 (and MDCK) cells brush-border structure are comparable to the microvilli structure at the surface of the mature chorionic villi (Crawley, Mooseker, and Tyska 2014). Although the transcellular diffusion of a substance through the monolayer of the intestinal cells with tight-junctions might be close to the one through the syncytiotrophoblast layer, efflux and influx active transporters expression at the apical or the basolateral faces would be different. A placental cell line would be more representative such as the primary trophoblast or the choriocarcinoma cells (BeWo, Jeg-3 and JAR cells) (F. Liu, Soares, and Audus 1997). The latter display biochemical and morphological characteristics reported for invasive trophoblast cells, but some functions remain altered since they are derived from placenta choriocarcinoma. Those cells readily form tight-junctioned monolayer when cultured on semi-permeable membrane. Such *in vitro* experiments had not been conducted for our test substances but for other compounds. For instance, Strikwold et al. (2017) extrapolated placental transfer constants for a rat pPBPK model from *Papp* values estimated with a BeWo cell system for a series of phenolic compounds.

In every model, the rate of transfer was assumed to be maximal at the end of a full-term pregnancy. In the placental diffusion-limited models, the placental exchange constants were extrapolated to other periods of pregnancy according to the placental volume in the *ExV* approach, and to the syncytiotrophoblast's surface and thickness in the two others. The evolution of the syncytiotrophoblast thickness was assumed to be directly proportional to the one of trophoblast cells throughout gestation. In the same way, the diffusion through the endothelium membrane in the stroma of fetal chorionic villus was assumed to be not limiting in chemical transfer (Aengenheister et al. 2018). However, extrapolation to other periods of pregnancy is challenging mainly because of the lack of information on the placental transporters. To date, placental active transport was only included in pPBPK models for manganese (Yoon et al. 2011) and for iodide/perchlorate (Lumen, Mattie, and Fisher 2013; Clewell et al. 2003; 2007; Sweeney et al. 2009). Besides qualitative understanding of human placental transporters ontogeny throughout pregnancy (Dallmann et al. 2019), quantitative

expression/activity information are still limited (Anoshchenko et al. 2020). In each model but the SE model that describes per default only passive processes, the estimated transfer value was apparent since it implicitly combined active and passive passage processes. The deconvolution of those two would provide a better mechanistic understanding which would help in extrapolation to other periods of pregnancy but also to other compounds (Dallmann, Pfister, et al. 2018).

The pPBPK model presented in this work is based on the pre-existing PBTK adult model developed by US EPA and included in the R package *httk* (Pearce et al. 2017). US EPA has developed this *in silico* tool to address toxicokinetic modelling for chemicals undergoing high-throughput screening. We therefore chose to add a quite simple PBPK model for the fetus in order to be adapted to this framework, *i.e.* easy to use and parametrizable using *in vitro* or *in silico* data. Some simplifications about the fetal ADME processes were assumed mostly due to the lack of quantitative data. For instance, the placenta is assumed to be the only source of uptake and elimination for the fetus in our model. The model could be extended to account for the role of the liquid amniotic as several studies have shown the exchanges of compounds between the fetus and the amniotic liquid via dermal contact before the keratinization of the skin or via oral ingestion later in the pregnancy (Koutroulakis et al. 2014; Chappuy et al. 2004). Some pPBPK models already included a compartment representing the amniotic liquid (Loccisano et al. 2013; Verner et al. 2015; De Sousa Mendes et al. 2017; Schalkwijk et al. 2018). De Sousa Mendes et al. (2017) and Schalkwijk et al. (2018) assessed the impact of the amniotic fluid-fetal exchanges on the fetal dosimetry using sensitivity analyses for a pPBPK model and showed that these exchanges had little influence on simulated fetal concentrations. These results together with the interindividual variability and the uncertainty on the physiological parameters driving the exchanges between the fetus and the amniotic fluid, indicate that the modelling of such exchanges might be taken into account only in the case where specific experimental data support the role of the amniotic liquid in the pharmacokinetics of the compound of interest. Another extension of the model could be the modelling of the active transport in the placenta or the metabolism in the placenta and the fetus. The presence of transporter families in the placenta, such as ATP-binding cassette (ABC) and solute carrier (SLC), has been demonstrated at different times of pregnancy (Unadkat, Dahlin, and Vijay 2004; Walker et al. 2017). However, the paucity of quantitative data currently available prevents a direct use in a PBPK model (Anoshchenko et al. 2020). Regarding metabolism, several studies have shown the presence of phase I and phase II enzymes in the placenta and

the fetus and the evolution of their abundance throughout the pregnancy (Syme, Paxton, and Keelan 2004; Saghir, Khan, and McCoy 2012; Bouazza et al. 2019). These two possible metabolic pathways are still rarely included in pPBPK models unless they significantly impact the fetal dosimetry. As an example, one can cite bisphenol A (BPA) whose glucuronide might contribute to the fetal exposure to bioactive BPA, following its deconjugation into parent BPA in fetal tissues or in placenta (Corbel et al. 2015; Sharma, Schuhmacher, and Kumar 2018). However, quantitative data specific to the placenta and fetus are rarely available, leading to extrapolate their metabolic activities from activities observed in adults (Sharma, Schuhmacher, and Kumar 2018).

Our pPBPK model belongs to non-animal alternative methods which could help in prioritization of compounds for quantitative risk assessment issues. For instance, the pPBPK could transpose *in vitro* toxicity doses into *in vivo* fetal internal doses (Louisse et al. 2010), refine associations found in epidemiological studies between exposure and health outcomes (Verner et al. 2013), or to compare the ranking of fetal dosimetry and their associated measured maternal levels from biomonitoring studies (Brochot et al. 2019). Applying our pPBPK model in biomonitoring or epidemiological studies may require some new developments to account for the nature of the biomarkers and of the exposure of the populations. Our pPBPK model does not includes the toxicokinetic or elimination of the metabolites. However, most of the non-persistent environmental pollutants (*e.g.*, some plasticizers, pesticides *etc.*) are not directly monitored in the blood, but in urine as metabolites (Saravanabhavan and Murray 2012). The coupling of a metabolite elimination compartment or a full pPBPK model for the metabolite(s) could be considered. Another extension could be the description of the dermal and the inhalation routes to account for aggregate exposures.

Conclusion

The current study reports the development and the assessment of a generic pPBPK model whose placental transfers are parameterized from non-animal methods based on *in vitro*, *ex vivo*, and *in silico* tools. Our model aims at predicting the fetal internal dose in target tissues throughout pregnancy. The four tested transfer models did not impact the maternal pharmacokinetics but provided different pharmacokinetic profiles in the fetus. None of the tested models showed the best predictive performance related to fetal exposure for the ten tested drugs. Two models (*PL* and *InV*) exhibited a good performance, and the other two models a relatively poor performance on the tested substances at term. Regarding early pregnancy, the models calibrated with a slow distribution to the fetus better match the observations. The

comparison of the profiles by the four models at the three trimesters of pregnancy provided mixed results and highlighted the differences between the placental transfer models. Finally, the four transfer models could be considered depending on the framework of the use of the pPBPK model and the availability of data or resources to inform their parametrization. Such modelling tool could help to better characterize the fetal exposure in prenatal exposome studies.

Acknowledgements

We thank Frédéric Yves Bois and Enrico Mombelli for the discussions and useful comments on the methodology.

Fundings

This work has received funding from the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation program under Grant Agreement No 825712 (OBERON project).

References

- Abduljalil, Khaled, Penny Furness, Trevor N. Johnson, Amin Rostami-Hodjegan, and Hora Soltani. 2012. "Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy." *Clinical Pharmacokinetics* 51 (6): 365–96. <https://doi.org/10.2165/11597440-000000000-00000>.
- Aengenheister, Leonie, Kerda Keevend, Carina Muoth, René Schönenberger, Liliane Diener, Peter Wick, and Tina Buerki-Thurnherr. 2018. "An Advanced Human in Vitro Co-Culture Model for Translocation Studies across the Placental Barrier." *Scientific Reports* 8 (1): 5388–5388. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23410-6>.
- Anoshchenko, Olena, Bhagwat Prasad, Naveen K. Neradugomma, Joanne Wang, Qingcheng Mao, and Jashvant D. Unadkat. 2020. "Gestational Age-Dependent Abundance of Human Placental Transporters as Determined by Quantitative Targeted Proteomics." *Drug Metabolism and Disposition* 48 (9): 735. <https://doi.org/10.1124/dmd.120.000067>.
- Atoyebi, SA, RKR Rajoli, E Adejuyigbe, A Owen, O Bolaji, M Siccardi, and A Olagunju. 2019. "Using Mechanistic Physiologically-Based Pharmacokinetic Models to Assess Prenatal Drug Exposure: Thalidomide versus Efavirenz as Case Studies." *European Journal of Pharmaceutical Sciences : Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 140: 105068. <https://doi.org/doi:10.1016/j.ejps.2019.105068>.
- Beaudouin, Rémy, Sandrine Micallef, and Céline Brochot. 2010. "A Stochastic Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Assess the Impact of Inter-Individual Variability on Tissue Dosimetry over the Human Lifespan." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 57 (1): 103–16. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.01.005>.
- Benaboud, Sihem, Didier K Ekouévi, Saïk Urien, Elisabeth Rey, Elise Arrivé, Stéphane Blanche, Glenda Gray, et al. 2011. "Population Pharmacokinetics of Nevirapine in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Neonates." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55 (1): 331–37. <https://doi.org/10.1128/AAC.00631-10>.
- Benaboud, Sihem, Jean Marc Tréluyer, Saïk Urien, Stéphane Blanche, Naim Bouazza, Hélène Chappuy, Elisabeth Rey, et al. 2012. "Pregnancy-Related Effects on Lamivudine Pharmacokinetics in a Population Study with 228 Women." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56 (2): 776. <https://doi.org/10.1128/AAC.00370-11>.
- Bois, Frédéric Y. 2009. "GNU MCSim: Bayesian Statistical Inference for SBML-Coded Systems Biology Models." *Bioinformatics* 25 (11): 1453–54. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp162>.
- Bouazza, Naïm, Frantz Foissac, Déborah Hirt, Saïk Urien, Sihem Benaboud, and Gabrielle Lui and Jean-Marc Treluyer*. 2019. "Methodological Approaches to Evaluate Fetal Drug Exposure." *Current Pharmaceutical Design* 25 (5): 496–504. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190319102812>.
- Broccatelli, F., L. Salphati, E. Plise, J. Cheong, A. Gobbi, M.-L. Lee, and I. Aliagas. 2016. "Predicting Passive Permeability of Drug-like Molecules from Chemical Structure: Where Are We?" *Molecular Pharmaceutics* 13 (12): 4199–4208. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00836>.

Brochot, Céline, Maribel Casas, Cyntia Manzano-Salgado, Florence A. Zeman, Thomas Schettgen, Martine Vrijheid, and Frédéric Y. Bois. 2019. “Prediction of Maternal and Foetal Exposures to Perfluoroalkyl Compounds in a Spanish Birth Cohort Using Toxicokinetic Modelling.” *Toxicology and Applied Pharmacology* 379 (September): 114640. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114640>.

Chappuy, Hélène, Jean-Marc Tréluyer, Vincent Jullien, Jérôme Dimet, Elisabeth Rey, Maria Fouché, Ghislaine Firtion, Gérard Pons, and Laurent Mandelbrot. 2004. “Maternal-Fetal Transfer and Amniotic Fluid Accumulation of Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors in Human Immunodeficiency Virus-Infected Pregnant Women.” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48 (11): 4332–36. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.11.4332-4336.2004>.

Cherian, Philip T, Xiaoqian Wu, Lei Yang, Jerrod S Scarborough, Aman P Singh, Zahidul A Alam, Richard E Lee, and Julian G Hurdle. 2015. “Gastrointestinal Localization of Metronidazole by a Lactobacilli-Inspired Tetramic Acid Motif Improves Treatment Outcomes in the Hamster Model of Clostridium Difficile Infection.” *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 70 (11): 3061–69. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv231>.

Chevrier, Cécile, Gwendolina Limon, Christine Monfort, Florence Rouget, Ronan Garlantézec, Claire Petit, Gaël Durand, and Sylvaine Cordier. 2011. “Urinary Biomarkers of Prenatal Atrazine Exposure and Adverse Birth Outcomes in the PELAGIE Birth Cohort.” *Environmental Health Perspectives* 119 (7): 1034–41. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002775>.

Clayton-Smith, Jill, Rebecca Bromley, John Dean, Hubert Journal, Sylvie Odent, Amanda Wood, Janet Williams, et al. 2019. “Diagnosis and Management of Individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a Consensus Statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability.” *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14 (1): 180–180. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1064-y>.

Clewell, Rebecca A., Elaine A. Merrill, Jeffery M. Gearhart, Peter J. Robinson, Teresa R. Sterner, David R. Mattie, and Harvey J. Clewell. 2007. “Perchlorate and Radioiodide Kinetics Across Life Stages in the Human: Using PBPK Models to Predict Dosimetry and Thyroid Inhibition and Sensitive Subpopulations Based on Developmental Stage.” *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 70 (5): 408–28. <https://doi.org/10.1080/15287390600755216>.

Clewell, Rebecca A., Elaine A. Merrill, Kyung O. Yu, Deirdre A. Mahle, Teresa R. Sterner, David R. Mattie, Peter J. Robinson, Jeffrey W. Fisher, and Jeffery M. Gearhart. 2003. “Predicting Fetal Perchlorate Dose and Inhibition of Iodide Kinetics during Gestation: A Physiologically-Based Pharmacokinetic Analysis of Perchlorate and Iodide Kinetics in the Rat.” *Toxicological Sciences* 73 (2): 235–55. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg081>.

Codaccioni, Marc, Frédéric Bois, and Céline Brochot. 2019. “Placental Transfer of Xenobiotics in Pregnancy Physiologically-Based Pharmacokinetic Models: Structure and Data.” *Computational Toxicology* 12 (November): 100111. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.100111>.

Corbel, Tanguy, Elisabeth Perdu, Véronique Gayrard, Sylvie Puel, Marlène Z. Lacroix, Catherine Viguié, Pierre-Louis Toutain, Daniel Zalko, and Nicole Picard-Hagen. 2015. “Conjugation and Deconjugation Reactions within the Fetoplacental Compartment in a Sheep

Model: A Key Factor Determining Bisphenol A Fetal Exposure.” *Drug Metabolism and Disposition* 43 (4): 467. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.061291>.

Crawley, Scott W, Mark S Mooseker, and Matthew J Tyska. 2014. “Shaping the Intestinal Brush Border.” *The Journal of Cell Biology* 207 (4): 441–51. <https://doi.org/10.1083/jcb.201407015>.

Dallmann, André, Ibrahim Ince, Katrin Coboeken, Thomas Eissing, and Georg Hempel. 2018. “A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Pregnant Women to Predict the Pharmacokinetics of Drugs Metabolized Via Several Enzymatic Pathways.” *Clinical Pharmacokinetics* 57 (6): 749–68. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0594-5>.

Dallmann, André, Ibrahim Ince, Michaela Meyer, Stefan Willmann, Thomas Eissing, and Georg Hempel. 2017. “Gestation-Specific Changes in the Anatomy and Physiology of Healthy Pregnant Women: An Extended Repository of Model Parameters for Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pregnancy.” *Clinical Pharmacokinetics* 56 (11): 1303–30. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0539-z>.

Dallmann, André, Ibrahim Ince, Juri Solodenko, Michaela Meyer, Stefan Willmann, Thomas Eissing, and Georg Hempel. 2017. “Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Renally Cleared Drugs in Pregnant Women.” *Clinical Pharmacokinetics* 56 (12): 1525–41. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0538-0>.

Dallmann, André, Xiaomei I. Liu, Gilbert J. Burckart, and John van den Anker. 2019. “Drug Transporters Expressed in the Human Placenta and Models for Studying Maternal-Fetal Drug Transfer.” *The Journal of Clinical Pharmacology* 59 (S1): S70–81. <https://doi.org/10.1002/jcph.1491>.

Dallmann, André, Marc Pfister, John van den Anker, and Thomas Eissing. 2018. “Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pregnancy: A Systematic Review of Published Models.” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 104 (6): 1110–24. <https://doi.org/10.1002/cpt.1084>.

De Leeuw, Jan W., Frans J. M. E. Roumen, Peter X. J. M. Bouckaert, Harry M. H. G. Cremers, and Tom B. Vree. 1993. “Achievement of Therapeutic Concentrations of Cefuroxime in Early Preterm Gestations With Premature Rupture of the Membranes.” *Obstetrics & Gynecology* 81 (2): 255–60.

De Sousa Mendes, Maïlys, Deborah Hirt, Saik Urien, Elodie Valade, Naïm Bouazza, Frantz Foissac, Stephane Blanche, Jean-Marc Treluyer, and Sihem Benaboud. 2015. “Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling of Renally Excreted Antiretroviral Drugs in Pregnant Women.” *British Journal of Clinical Pharmacology* 80 (5): 1031–41. <https://doi.org/10.1111/bcp.12685>.

De Sousa Mendes, Maïlys, Deborah Hirt, Cécile Vinot, Elodie Valade, Gabrielle Lui, Claire Pressiat, Naïm Bouazza, et al. 2016. “Prediction of Human Fetal Pharmacokinetics Using Ex Vivo Human Placenta Perfusion Studies and Physiologically Based Models.” *British Journal of Clinical Pharmacology* 81 (4): 646–57. <https://doi.org/10.1111/bcp.12815>.

De Sousa Mendes, Maïlys, Gabrielle Lui, Yi Zheng, Claire Pressiat, Deborah Hirt, Elodie Valade, Naïm Bouazza, et al. 2017. “A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to

Predict Human Fetal Exposure for a Drug Metabolized by Several CYP450 Pathways.” *Clinical Pharmacokinetics* 56 (5): 537–50. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0457-5>.

Elkomy, M. H., P. Sultan, B. Carvalho, G. Peltz, M. Wu, C. Clavijo, J. L. Galinkin, and D. R. Drover. 2015. “Ondansetron Pharmacokinetics in Pregnant Women and Neonates: Towards a New Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome.” *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 97 (2): 167–76. <https://doi.org/10.1002/cpt.5>.

European Environment Agency. 2019. *Air Quality in Europe*. <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2019>.

Fragki, Styliani, Aldert H. Piersma, Emiel Rorije, and Marco J. Zeilmaker. 2017. “In Vitro to in Vivo Extrapolation of Effective Dosimetry in Developmental Toxicity Testing: Application of a Generic PBK Modelling Approach.” *Toxicology and Applied Pharmacology* 332 (October): 109–20. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.07.021>.

Garberg, P., M. Ball, N. Borg, R. Cecchelli, L. Fenart, R.D. Hurst, T. Lindmark, et al. 2005. “In Vitro Models for the Blood–Brain Barrier.” *Toxicology in Vitro* 19 (3): 299–334. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2004.06.011>.

Giaginis, Costas, Athina Zira, Stamatios Theocharis, and Anna Tsantili-Kakoulidou. 2009. “Application of Quantitative Structure–Activity Relationships for Modeling Drug and Chemical Transport across the Human Placenta Barrier: A Multivariate Data Analysis Approach.” *Journal of Applied Toxicology* 29 (8): 724–33. <https://doi.org/10.1002/jat.1466>.

Haugen, A C, T T Schug, G Collman, and J J Heindel. 2015. “Evolution of DOHaD: The Impact of Environmental Health Sciences.” *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 6 (2): 55–64. <https://doi.org/10.1017/S2040174414000580>.

Heikkinen, Emma M., Hannu Kokki, Aki Heikkinen, Veli-Pekka Ranta, Juha Räsänen, Hanna-Marja Voipio, and Merja Kokki. 2017. “Foetal Fentanyl Exposure and Ion Trapping after Intravenous and Transdermal Administration to the Ewe.” *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 120 (2): 195–98. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12665>.

Hewitt, M., J. C. Madden, P. H. Rowe, and M. T. D. Cronin. 2007. “Structure-Based Modelling in Reproductive Toxicology: (Q)SARs for the Placental Barrier.” *SAR and QSAR in Environmental Research* 18 (1–2): 57–76. <https://doi.org/10.1080/10629360601053893>.

Hirt, Déborah, Saik Urien, Elisabeth Rey, Elise Arrivé, Didier Ekouévi, Patrick Coffié, Sim Krui Leang, et al. 2009. “Population Pharmacokinetics of Emtricitabine in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Pregnant Women and Their Neonates.” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53 (3): 1067–73. <https://doi.org/10.1128/AAC.00860-08>.

Hsyu, Poe-Hirr, J. Frederick Pritchard, Haig P. Bozigian, Thomas L. Lloyd, Rita H. Griffin, Robert Shamburek, Gopal Krishna, and William H. Barr. 1994. “Comparison of the Pharmacokinetics of an Ondansetron Solution (8 Mg) When Administered Intravenously, Orally, to the Colon, and to the Rectum.” *Pharmaceutical Research* 11 (1): 156–59. <https://doi.org/10.1023/A:1018974501232>.

Irvine, Jennifer D., Lori Takahashi, Karen Lockhart, Jonathan Cheong, John W. Tolan, H. E. Selick, and J. Russell Grove. 1999. “MDCK (Madin–Darby Canine Kidney) Cells: A Tool for

Membrane Permeability Screening.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 88 (1): 28–33. <https://doi.org/10.1021/js9803205>.

Kanto, J, S Sjövall, R Erkkola, J-J Himberg, and L Kangas. 1983. “Placental Transfer and Maternal Midazolam Kinetics.” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 33 (6): 786–91. <https://doi.org/10.1038/clpt.1983.107>.

Kapraun, Dustin F., John F. Wambaugh, R. Woodrow Setzer, and Richard S. Judson. 2019. “Empirical Models for Anatomical and Physiological Changes in a Human Mother and Fetus During Pregnancy and Gestation.” *Plos One* 14 (5): e0215906. <https://doi.org/10.1101/438119>.

Karhunen, M. 1984. “Placental Transfer of Metronidazole and Tinidazole in Early Human Pregnancy after a Single Infusion.” *British Journal of Clinical Pharmacology* 18 (2): 254–57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1984.tb02465.x>.

Koutroulakis, D., S. Sifakis, M.N. Tzatzarakis, A.K. Alegakis, E. Theodoropoulou, M.P. Kavvalakis, D. Kappou, and A.M. Tsatsakis. 2014. “Dialkyl Phosphates in Amniotic Fluid as a Biomarker of Fetal Exposure to Organophosphates in Crete, Greece; Association with Fetal Growth.” *Reproductive Toxicology* 46 (July): 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.03.010>.

Kovo, Michal, and Abraham Golan. 2008. “In Vitro Models Using the Human Placenta to Study Fetal Exposure to Drugs.” *Clinical Medicine. Reproductive Health* 2 (January): CMRH.S974. <https://doi.org/10.4137/CMRH.S974>.

Krauer, Beatrice, P. Dayer, and R. Anner. 1984. “Changes in Serum Albumin and A1-Acid Glycoprotein Concentrations during Pregnancy: An Analysis of Fetal-Maternal Pairs.” *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 91 (9): 875–81. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb03700.x>.

Liu, Fei, Michael J. Soares, and Kenneth L. Audus. 1997. “Permeability Properties of Monolayers of the Human Trophoblast Cell Line BeWo.” *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 273 (5): C1596–1604. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.273.5.C1596>.

Liu, Xiaomei I., Jeremiah D. Momper, Natella Rakhmanina, John N. van den Anker, Dionna J. Green, Gilbert J. Burckart, Brookie M. Best, Mark Mirochnick, Edmund V. Capparelli, and André Dallmann. 2020. “Physiologically Based Pharmacokinetic Models to Predict Maternal Pharmacokinetics and Fetal Exposure to Emtricitabine and Acyclovir.” *The Journal of Clinical Pharmacology* 60 (2): 240–55. <https://doi.org/10.1002/jcph.1515>.

Loccisano, Anne E, Matthew P Longnecker, Jerry L Campbell Jr, Melvin E Andersen, and Harvey J Clewell 3rd. 2013. “Development of PBPK Models for PFOA and PFOS for Human Pregnancy and Lactation Life Stages.” *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 76 (1): 25–57. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.722523>.

Louisse, Jochem, Esther de Jong, Johannes J. M. van de Sandt, Bas J. Blaauboer, Ruud A. Woutersen, Aldert H. Piersma, Ivonne M. C. M. Rietjens, and Miriam Verwei. 2010. “The Use of In Vitro Toxicity Data and Physiologically Based Kinetic Modeling to Predict Dose-Response Curves for In Vivo Developmental Toxicity of Glycol Ethers in Rat and Man.” *Toxicological Sciences* 118 (2): 470–84. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq270>.

Luecke, Richard H., Walter D. Wosilait, Bruce A. Pearce, and John F. Young. 1994. "A Physiologically Based Pharmacokinetic Computer Model for Human Pregnancy." *Teratology* 49 (2): 90–103. <https://doi.org/10.1002/tera.1420490205>.

Lumen, Annie, David R. Mattie, and Jeffrey W. Fisher. 2013. "Evaluation of Perturbations in Serum Thyroid Hormones During Human Pregnancy Due to Dietary Iodide and Perchlorate Exposure Using a Biologically Based Dose-Response Model." *Toxicological Sciences* 133 (2): 320–41. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft078>.

Magnus, Per, Charlotte Birke, Kristine Vejrup, Anita Haugan, Elin Alsaker, Anne Kjersti Daltveit, Marte Handal, et al. 2016. "Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)." *International Journal of Epidemiology* 45 (2): 382–88. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw029>.

Maitre, Léa, Jeroen de Bont, Maribel Casas, Oliver Robinson, Gunn Marit Aasvang, Lydiane Agier, Sandra Andrušaitytė, et al. 2018. "Human Early Life Exposome (HELIX) Study: A European Population-Based Exposome Cohort." *BMJ Open* 8 (9): e021311–e021311. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021311>.

Mandelli, M., P. L. Morselli, S. Nordio, G. Pardi, N. Principi, F. Sereni, and G. Tognoni. 1975. "Placental Transfer of Diazepam and Its Disposition in the Newborn." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 17 (5): 564–72. <https://doi.org/10.1002/cpt1975175564>.

Mian, Paola, Karel Allegaert, Sigrid Conings, Pieter Annaert, Dick Tibboel, Marc Pfister, Kristel van Calsteren, John N. van den Anker, and André Dallmann. 2020. "Integration of Placental Transfer in a Fetal–Maternal Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Characterize Acetaminophen Exposure and Metabolic Clearance in the Fetus." *Clinical Pharmacokinetics*, February. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00861-7>.

Moore, R. G., and W. G. McBride. 1978. "The Disposition Kinetics of Diazepam in Pregnant Women at Parturition." *European Journal of Clinical Pharmacology* 13 (4): 275–84. <https://doi.org/10.1007/BF00716363>.

Myllynen, P., and K. Vähäkangas. 2002. "An Examination of Whether Human Placental Perfusion Allows Accurate Prediction of Placental Drug Transport: Studies with Diazepam." *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 48 (3): 131–38. [https://doi.org/10.1016/S1056-8719\(03\)00038-8](https://doi.org/10.1016/S1056-8719(03)00038-8).

Neuhaus, Winfried, Elisabeth Bogner, Michael Wirth, Joanna Trzeciak, Bodo Lachmann, Franz Gabor, and Christian R. Noe. 2006. "A Novel Tool to Characterize Paracellular Transport: The APTS–Dextran Ladder." *Pharmaceutical Research* 23 (7): 1491–1501. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-0256-z>.

Omarini, D., M. M. Barzago, A. Bortolotti, G. Lucchini, F. Stellari, S. Efrati, and M. Bonati. 1993. "Placental Transfer of Theophylline in an in Vitro Closed Perfusion System of Human Placenta Isolated Lobule." *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 18 (4): 369–74. <https://doi.org/10.1007/BF03190187>.

O’Sullivan, Mary J., Pamela J.J. Boyer, Gwendolyn B. Scott, Wade P. Parks, Stephen Weller, M. Robert Blum, James Balsley, and Yvonne J. Bryson. 1993. "The Pharmacokinetics and Safety of Zidovudine in the Third Trimester of Pregnancy for Women Infected with Human Immunodeficiency Virus and Their Infants: Phase I Acquired Immunodeficiency Syndrome

Clinical Trials Group Study (Protocol 082).” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 168 (5): 1510–16. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(11\)90791-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(11)90791-1).

Pearce, Robert G., R. Woodrow Setzer, Cory L. Strobe, John F. Wambaugh, and Nisha S. Sipes. 2017. “Htk: R Package for High-Throughput Toxicokinetics.” *Journal of Statistical Software* 79 (4): 1–26. <https://doi.org/10.18637/jss.v079.i04>.

Pham-The, Hai, Teresa Garrigues, Marival Bermejo, Isabel González-Álvarez, Maikel Cruz Monteagudo, and Miguel Ángel Cabrera-Pérez. 2013. “Provisional Classification and in Silico Study of Biopharmaceutical System Based on Caco-2 Cell Permeability and Dose Number.” *Molecular Pharmaceutics* 10 (6): 2445–61. <https://doi.org/10.1021/mp4000585>.

Philippat, Claire, Marion Mortamais, Cécile Chevrier, Claire Petit, Antonia M Calafat, Xiaoyun Ye, Manori J Silva, et al. 2012. “Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth.” *Environmental Health Perspectives* 120 (3): 464–70. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103634>.

Philipson, Agneta, and Göran Stiernstedt. 1982. “Pharmacokinetics of Cefuroxime in Pregnancy.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 142 (7): 823–28. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)32526-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)32526-1).

R Core Team. 2018. “R: A Language and Environment for Statistical Computing.” R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Rager, Julia E., Jacqueline Bangma, Celeste Carberry, Alex Chao, Jarod Grossman, Kun Lu, Tracy A. Manuck, Jon R. Sobus, John Szilagyi, and Rebecca C. Fry. 2020. “Review of the Environmental Prenatal Exposome and Its Relationship to Maternal and Fetal Health.” *Reproductive Toxicology*, February. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.02.004>.

Rappazzo, Kristen M, Evan Coffman, and Erin P Hines. 2017. “Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature.” *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (7): 691. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070691>.

Ridd, Marianne J., Kenneth F. Brown, Roger L. Nation, and Clive B. Collier. 1989. “The Disposition and Placental Transfer of Diazepam in Cesarean Section.” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 45 (5): 506–12. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.65>.

Rivollier, Fabrice, Marie-Odile Krebs, and Oussama Kebir. 2019. “Perinatal Exposure to Environmental Endocrine Disruptors in the Emergence of Neurodevelopmental Psychiatric Diseases: A Systematic Review.” *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16 (8): 1318. <https://doi.org/10.3390/ijerph16081318>.

Ron, M., D. Hochner-Celnikier, J. Menczel, Z. Palti, and G. Kidroni. 1984. “Maternal-Fetal Transfer of Aminophylline.” *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 63 (3): 217–18. <https://doi.org/10.3109/00016348409155499>.

Saghir, Shakil Ahmed, Sarosh Ahmed Khan, and Alene Theresa McCoy. 2012. “Ontogeny of Mammalian Metabolizing Enzymes in Humans and Animals Used in Toxicological Studies.” *Critical Reviews in Toxicology* 42 (5): 323–57. <https://doi.org/10.3109/10408444.2012.674100>.

Saitoh, Ryoichi, Kiyohiko Sugano, Noriyuki Takata, Tatsuhiko Tachibana, Atsuko Higashida, Yoshiaki Nabuchi, and Yoshinori Aso. 2004. "Correction of Permeability with Pore Radius of Tight Junctions in Caco-2 Monolayers Improves the Prediction of the Dose Fraction of Hydrophilic Drugs Absorbed by Humans." *Pharmaceutical Research* 21 (5): 749–55. <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000026423.48583.e2>.

Saravanabhavan, Gurusankar, and Janine Murray. 2012. "Human Biological Monitoring of Diisononyl Phthalate and Diisodecyl Phthalate: A Review." *Journal of Environmental and Public Health* 2012: 810501–810501. <https://doi.org/10.1155/2012/810501>.

Schalkwijk, Stein, Aaron O. Buaben, Jolien J. M. Freriksen, Angela P. Colbers, David M. Burger, Rick Greupink, and Frans G. M. Russel. 2018. "Prediction of Fetal Darunavir Exposure by Integrating Human Ex-Vivo Placental Transfer and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling." *Clinical Pharmacokinetics* 57 (6): 705–16. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0583-8>.

Schmitt, Walter. 2008. "General Approach for the Calculation of Tissue to Plasma Partition Coefficients." *Toxicology in Vitro* 22 (2): 457–67. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.09.010>.

Sharma, Raju Prasad, Marta Schuhmacher, and Vikas Kumar. 2018. "The Development of a Pregnancy PBPK Model for Bisphenol A and Its Evaluation with the Available Biomonitoring Data." *Science of The Total Environment* 624 (May): 55–68. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.023>.

Siu, Shing-Shun N., Matthew T. V. Chan, and Tze-Kin Lau. 2006. "Placental Transfer of Ondansetron during Early Human Pregnancy." *Clinical Pharmacokinetics* 45 (4): 419–23. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645040-00006>.

Siu, Shing-Shun, John Hok-Keung Yeung, Man-Wah Pang, Pui Yu Chiu, and Tze Kin Lau. 2005. "Placental Transfer of Zidovudine in First Trimester of Pregnancy." *Obstetrics & Gynecology* 106 (4): 824–27. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000178160.38042.04>.

Sobol', I.M., S. Tarantola, D. Gatelli, S.S. Kucherenko, and W. Mauntz. 2007. "Estimating the Approximation Error When Fixing Unessential Factors in Global Sensitivity Analysis." *Reliability Engineering & System Safety* 92 (7): 957–60. <https://doi.org/10.1016/j.ress.2006.07.001>.

Souza, Jacqueline de, Leslie Z. Benet, Yong Huang, and Silvia Storpirtis. 2009. "Comparison of Bidirectional Lamivudine and Zidovudine Transport Using MDCK, MDCK–MDR1, and Caco-2 Cell Monolayers." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98 (11): 4413–19. <https://doi.org/10.1002/jps.21744>.

Stenberg, Patric, Ulf Norinder, Kristina Luthman, and Per Artursson. 2001. "Experimental and Computational Screening Models for the Prediction of Intestinal Drug Absorption." *Journal of Medicinal Chemistry* 44 (12): 1927–37. <https://doi.org/10.1021/jm001101a>.

Strikwold, Marije, Bert Spenkelink, Laura H. J. de Haan, Ruud A. Woutersen, Ans Punt, and Ivonne M. C. M. Rietjens. 2017. "Integrating in Vitro Data and Physiologically Based Kinetic (PBK) Modelling to Assess the in Vivo Potential Developmental Toxicity of a Series of Phenols." *Archives of Toxicology* 91 (5): 2119–33. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1881-x>.

Sunderland, Elsie M, Xindi C Hu, Clifton Dassuncao, Andrea K Tokranov, Charlotte C Wagner, and Joseph G Allen. 2019. "A Review of the Pathways of Human Exposure to Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) and Present Understanding of Health Effects." *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 29 (2): 131–47. <https://doi.org/10.1038/s41370-018-0094-1>.

Sweeney, Lisa M., Christopher R. Kirman, Shawn A. Gannon, Karla D. Thrall, Michael L. Gargas, and John H. Kinzell. 2009. "Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model for Methyl Iodide in Rats, Rabbits, and Humans." *Inhalation Toxicology* 21 (6): 552–82. <https://doi.org/10.1080/08958370802601569>.

Syme, Michael R., James W. Paxton, and Jeffrey A. Keelan. 2004. "Drug Transfer and Metabolism by the Human Placenta." *Clinical Pharmacokinetics* 43 (8): 487–514. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443080-00001>.

Tamayo-Uria, Ibon, Léa Maitre, Cathrine Thomsen, Mark J. Nieuwenhuijsen, Leda Chatzi, Valérie Siroux, Gunn Marit Aasvang, et al. 2019. "The Early-Life Exposome: Description and Patterns in Six European Countries." *Environment International* 123 (February): 189–200. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.067>.

Thomas, Simon, Frances Brightman, Helen Gill, Sally Lee, and Boris Pufong. 2008. "Simulation Modelling of Human Intestinal Absorption Using Caco-2 Permeability and Kinetic Solubility Data for Early Drug Discovery." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (10): 4557–74. <https://doi.org/10.1002/jps.21305>.

Unadkat, Jashvant D, Amber Dahlin, and Shashi Vijay. 2004. "Placental Drug Transporters." *Current Drug Metabolism* 5 (1): 125–31. <https://doi.org/10.2174/1389200043489171>.

Valcke, M., and K. Krishnan. 2011. "Evaluation of the Impact of the Exposure Route on the Human Kinetic Adjustment Factor." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 59 (2): 258–69. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.10.008>.

Vandentorren, Stéphanie, Corinne Bois, Claudine Pirus, Hélène Sarter, Georges Salines, Henri Leridon, and Elfe team. 2009. "Rationales, Design and Recruitment for the Elfe Longitudinal Study." *BMC Pediatrics* 9 (September): 58–58. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-58>.

Verner, Marc-André, Anne E Loccisano, Nils-Halvdan Morken, Miyoung Yoon, Huali Wu, Robin McDougall, Mildred Maisonet, et al. 2015. "Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with Lower Birth Weight: An Evaluation of Potential Confounding by Glomerular Filtration Rate Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK)." *Environmental Health Perspectives* 123 (12): 1317–24. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408837>.

Verner, Marc-André, Robin McDougall, Anders Glynn, Melvin E Andersen, Harvey J Clewell 3rd, and Matthew P Longnecker. 2013. "Is the Relationship between Prenatal Exposure to PCB-153 and Decreased Birth Weight Attributable to Pharmacokinetics?" *Environmental Health Perspectives* 121 (10): 1219–24. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206457>.

Visser, A. A., and H. K. L. Hundt. 1984. "The Pharmacokinetics of a Single Intravenous Dose of Metronidazole in Pregnant Patients." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 13 (3): 279–83. <https://doi.org/10.1093/jac/13.3.279>.

Walker, Natasha, Panagiotis Filis, Ugo Soffientini, Michelle Bellingham, Peter J O'Shaughnessy, and Paul A Fowler. 2017. "Placental Transporter Localization and Expression in the Human: The Importance of Species, Sex, and Gestational Age Differences†." *Biology of Reproduction* 96 (4): 733–42. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox012>.

Wild, Christopher Paul. 2005. "Complementing the Genome with an 'Exposome': The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 14 (8): 1847. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>.

Willmann, Stefan, Walter Schmitt, Jörg Keldenich, and Jennifer B. Dressman. 2003. "A Physiologic Model for Simulating Gastrointestinal Flow and Drug Absorption in Rats." *Pharmaceutical Research* 20 (11): 1766–71. <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000003373.72652.c0>.

Yazdanian, Mehran, Susan L. Glynn, James L. Wright, and Amale Hawi. 1998. "Correlating Partitioning and Caco-2 Cell Permeability of Structurally Diverse Small Molecular Weight Compounds." *Pharmaceutical Research* 15 (9): 1490–94. <https://doi.org/10.1023/A:1011930411574>.

Yee, Shiyin. 1997. "In Vitro Permeability Across Caco-2 Cells (Colonic) Can Predict In Vivo (Small Intestinal) Absorption in Man—Fact or Myth." *Pharmaceutical Research* 14 (6): 763–66. <https://doi.org/10.1023/A:1012102522787>.

Yoon, Miyoung, Jeffry D. Schroeter, Andy Nong, Michael D. Taylor, David C. Dorman, Melvin E. Andersen, and Harvey J. Clewell III. 2011. "Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Fetal and Neonatal Manganese Exposure in Humans: Describing Manganese Homeostasis during Development." *Toxicological Sciences* 122 (2): 297–316. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr141>.

Yun, Yejin Esther, Cecilia A. Cotton, and Andrea N. Edginton. 2014. "Development of a Decision Tree to Classify the Most Accurate Tissue-Specific Tissue to Plasma Partition Coefficient Algorithm for a given Compound." *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 41 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1007/s10928-013-9342-0>.

Zhang, Zufei, Marjorie Z. Imperial, Gabriela I. Patilea-Vrana, Janak Wedagedera, Lu Gaohua, and Jashvant D. Unadkat. 2017. "Development of a Novel Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model I: Insights into Factors That Determine Fetal Drug Exposure through Simulations and Sensitivity Analyses." *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 45 (8): 920–38. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.075192>.

Zhang, Zufei, and Jashvant D. Unadkat. 2017. "Verification of a Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Passive Placental Permeability Drugs." *Drug Metabolism and Disposition* 45 (8): dmd.116.073957. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.073957>.

VI. Applications aux données d'imprégnation

Résumé du chapitre

Les PBDE et les PCB sont des substances organiques persistantes suspectées d'exercer des effets neurodéveloppementaux. L'estimation de la dosimétrie fœtale est donc critique pour ces composés. L'efficacité de leur passage transplacentaire est documentée dans la littérature par des ratios de concentrations plasmatiques fœtus-mères (F/M) construits à partir de données de biosurveillance. En France, des mesures de concentrations maternelles ont été effectuées pour ces substances à partir des femmes de la cohorte *Elfe*. Cependant, aucune donnée fœtale appariée n'était disponible. En l'absence de telles données, certains auteurs ont suggéré d'utiliser les concentrations maternelles pour représenter les expositions internes fœtales, sur la base de corrélations observées dans diverses études entre les niveaux de concentrations plasmatiques maternelles et fœtales à terme ou entre des concentrations plasmatiques maternelles à différents trimestres de grossesse et des concentrations fœtales à terme. Pourtant, rien n'indique que les concentrations fœtales mesurées sur sang de cordon soient représentatives de celles en amont de la naissance. Plusieurs travaux ont tenté de prédire semi-quantitativement le passage transplacentaire de ces composés à partir de leurs structures chimiques ou de leurs propriétés physicochimiques, mais les résultats pouvaient être discordants. Par ailleurs, différents modèles pPBPK ont été utilisés pour prédire des concentrations internes fœtales, mais l'inclusion du passage transplacentaire dans ces modèles souffrait de quelques limites. Dans ce chapitre, nous avons mis en œuvre notre modèle pPBPK afin d'estimer le niveau d'imprégnation fœtale en PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 à partir des données de biosurveillance de la cohorte *Elfe*. Dans un premier temps, notre modèle pPBPK présenté au chapitre précédent a été adapté à la pharmacocinétique de ce type de composé. Dans un second temps, nous avons sélectionné un modèle de passage pour chaque substance sur la base de la qualité de prédiction de ratios F/M à terme. Les résultats ont permis de sélectionner trois modèles de passage pour les quatre substances étudiées. Enfin, notre modèle pPBPK a permis de prédire des expositions internes fœtales à partir de données de biosurveillance mesurées chez les femmes de la cohorte *Elfe*. Le classement de ces substances basé sur des indicateurs d'exposition simulés étaient variables entre la mère et le fœtus à terme, comme entre le premier et les deux autres trimestres dans le plasma fœtal.

Introduction

De multiples études de biosurveillance ont montré l'imprégnation des femmes enceintes et de leur progéniture à diverses substances chimiques présentes dans l'environnement, les aliments, les produits de consommation *etc.* (Guvenius et al., 2003; Mazdai et al., 2003; Vizcaino et al., 2014). En France, la cohorte *Elfe* a mesuré la présence de plusieurs polluants dont des polybromodiphényl'éthers (PBDE) et des polychlorobiphényles (PCB), chez des femmes enceintes. La majorité d'entre-elles présentaient des niveaux quantifiables à ces substances mais aucune donnée de sang de cordon ombilical appariée n'était disponible (Dereumeaux et al., 2016). Or, ces polluants organiques persistants sont capables de traverser le placenta (Barr et al., 2007) et sont suspectés de produire des effets néfastes sur le développement de l'enfant (Falck et al., 2015).

La diffusion passive à travers le placenta semble représenter une part non négligeable de la distribution des polluants organiques persistants dans le fœtus, du fait de leur forte lipophilie (Myllynen et al., 2005). Pourtant, il n'est pas rare que les ratios de concentrations plasmatiques fœtus/mères (ratios F/M), ajustées sur les teneurs respectives en lipides, soit différent de l'unité (Aylward et al., 2014). Plusieurs études semblent aussi montrer que ce type de ratio n'était pas prédictible à partir de propriétés physico-chimiques telles que le logP (Vizcaino et al., 2014) ou le degré d'halogénéation de ces substances (Aylward et al., 2014). Toutefois, Frederiksen et al. (2010a) ont identifié une corrélation entre les ratios F/M et le degré de bromation de certains PBDE pour quatre congénères. D'autres auteurs ont également identifié une tendance similaire qu'un haut poids moléculaire (*i.e.*, lié au degré d'halogénéation) d'un congénère PBDE limiterait son entrée dans l'espace fœtal (Guvenius et al., 2003; Jakobsson et al., 2012). Cependant, ces auteurs n'ont pas inclus le PBDE 209 (*i.e.*, le congénère PBDE de plus haut poids moléculaire) dont le passage transplacentaire semble pourtant important (Antignac et al., 2009; Vizcaino et al., 2014). Enfin, une autre étude a déterminé une corrélation inverse entre le transfert placentaire de certains congénères de PCB et le logP, alors qu'une corrélation positive aurait été plus vraisemblable dans l'hypothèse d'une simple diffusion passive de ces substances à travers le placenta (Lancz et al., 2015). Ces résultats semblent indiquer que d'autres processus sont impliqués la distribution de ces composés entre la mère et le fœtus. Lancz et al., (2015) ont émis l'hypothèse que des transporteurs actifs de lipides présents à la surface du syncytiotrophoblaste pourraient être impliqués.

Certains auteurs suggèrent d'utiliser les concentrations maternelles comme substitut des concentrations prénatales (Frederiksen et al., 2010a; Kawashiro et al., 2008; Kim et al., 2012),

sur la base de corrélations entre les niveaux de concentrations plasmatiques maternelles et fœtales à terme (Bi et al., 2006; Frederiksen et al., 2010a; Kawashiro et al., 2008; Mazdai et al., 2003) ou entre des concentrations plasmatiques maternelles à différents trimestres de grossesse et des concentrations fœtales à termes (Nakamura et al., 2008; Soechitram et al., 2004). Pourtant rien n'indique que les concentrations fœtales mesurées à terme sur sang de cordon ombilical soient représentatives des concentrations internes fœtales en amont de la naissance. Or, ce sont ces dernières qui sont critiques dans la survenue d'effets toxiques. La modélisation pPBPK est ici parfaitement indiquée pour prédire des concentrations internes fœtales au cours de la grossesse. Différents modèles ont été développés, notamment pour le PBDE 47 chez le rat (Emond et al., 2010), les PCB 153 et 180 chez l'homme (Verner et al., 2008), ou pour le TCDD (une substance analogue de la dioxine proche de la structure chimique des PCB) chez l'homme (Beaudouin et al., 2010). Cependant les valeurs utilisées pour paramétrer le passage transplacentaire dans ces modèles n'étaient pas basées sur des hypothèses mécanistiques solides (*i.e.*, Beaudouin et al. (2010) utilisent un pourcentage de la perfusion sanguine au placenta, et Verner et al. (2008) utilisent une valeur arbitraire), ou ne sont pas transposables à l'homme du fait d'une placentation différente entre l'homme et le rongeur (Emond et al., 2010).

Dans ce chapitre, après une brève introduction sur les PCB et les PBDE et leurs effets toxiques supposés, nous allons mettre en œuvre notre modèle pPBPK pour estimer le niveau d'imprégnation fœtale en PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 à partir des données de biosurveillance de la cohorte *Elfe*.

Informations générales sur les substances

Les polluants organiques persistants

Les polluants organiques persistants (POP) sont des composés organiques qui restent stables dans l'environnement pendant de longues périodes (WHO, 2010). Ils ont été synthétisés au cours du XXème siècle en vue d'applications industrielles (pesticides, retardateurs de flammes, isolants etc.) ou sont des sous-produits issus de procédés de fabrication et de l'incinération des déchets. De nombreux composés ont été interdits dans les pays occidentaux, ou leur usage a été restreint par la réglementation (Lallas, 2001). Cependant ils sont encore présents dans de nombreux milieux car ils sont dégradés lentement par les processus physiques et biologiques (Falck et al., 2015). Les populations sont exposées à de faibles doses mais de manière chronique à ces contaminants ubiquitaires, principalement par ingestion d'aliments contaminés même si les expositions par voie respiratoire ou transdermique sont possibles (WHO, 2010). Les POP sont notamment présents dans les aliments d'origine animale riches en matières grasses tels que

les poissons, les viandes et les produits laitiers. Par ailleurs, les POP peuvent être présents dans l'environnement intérieur, qu'ils soient émis par volatilisation ou par abrasion d'équipements présents dans le bâti. Ils se retrouvent ainsi dans l'air et les poussières des habitations. L'ingestion de poussières semble être une voie d'exposition importante, notamment chez les enfants (Anses, 2017a). Par exemple, les PBDE sont liés aux matériaux par un phénomène physique et peuvent donc être relargués sous certaines conditions (Inserm, 2011).

Plusieurs épisodes d'empoisonnement de masse ont démontré la toxicité à hautes doses des POP : les cas de porphyries suite à des expositions à l'hexachlorobenzène en Turquie (Cripps et al., 1980) ; les maladies de Yushō au Japon (Aoki, 2001) et de Yucheng à Taiwan (Chen et al., 1994) consécutives d'expositions aux PCB et à leurs produits de dégradation PCDF via une contamination de l'huile de riz utilisée en cuisine (anomalies des yeux et de la peau, troubles hépatiques, retard du développement et mental); ou encore les cas de sarcome de tissus mous, de lymphome non-hodgkinien, de maladie de Hodgkin, de chloracné et de leucémie lymphoïde chronique développés par des militaires américains de retour de la guerre du Vietnam après avoir utilisé l'agent orange (dioxines TCDD) comme défoliant (WHO, 2010). Les effets sur la santé consécutifs à des expositions chroniques à faibles doses ont fait l'objet de nombreuses études toxicologiques et épidémiologiques. Les POP sont suspectés d'avoir des effets néfastes sur la reproduction, le développement, les systèmes endocrinien, métabolique et immunologique ainsi que d'être impliqué dans l'apparition de troubles neurocomportementaux (Falck et al., 2015). Puisque la période périnatale présente une vulnérabilité accrue aux toxiques, de nombreuses études se sont concentrées sur les impacts sur la santé suite à des expositions prénatales ou en bas-âge.

Les polybromodiphényléthers

La famille des polybromodiphényléthers (PBDE) appartient au groupe des retardateurs de flammes bromés (RFB). A partir des années 70, ils sont à la fois employés industriellement comme ignifuge additif (dans les plastiques, les matériaux de constructions, les mousses d'ameublement des coussins, canapés, matelas, etc. ainsi que le matériel électronique etc.) et réactifs dans la fabrication de polymères (mousse polystyrène, résine époxy etc.) (Anses, 2017b). Il existe 209 congénères de PBDE classés selon le nombre d'atome de bromure (allant d'un atome de brome, mono-PBDE, à dix, deca-PBDE) et leurs positions sur les deux noyaux aromatiques (Figure VI-1). Ces produits artificiels sont commercialisés principalement sous la forme de 3 types de mélange de congénères appelés pentabromodiphényléther (pentaBDE), octabromodiphényléther (octaBDE) et décabromodiphényléther (decaBDE). La dénomination

se réfère au type de congénère le plus représenté dans chacun des mélanges (Anses, 2017b). La directive 2003/11/CE « *interdit la mise sur le marché du pentaBDE et de l'octaBDE et leur emploi en tant que substances ou composants de substances ou de préparations à des concentrations supérieures à 0,1 % en masse mais a également interdit la mise sur le marché d'articles si eux-mêmes ou des parties d'eux-mêmes agissant comme des retardateurs de flamme contiennent plus de 0,1 % en masse de pentaBDE ou d'octaBDE* »⁹ en Europe en raison de leurs potentiels effets sanitaires, de leur propriétés de bioaccumulation et de leur persistance dans l'environnement. Le decaBDE a été récemment ajouté à l'annexe XVII du règlement REACH impliquant une restriction d'usage similaire¹⁰.

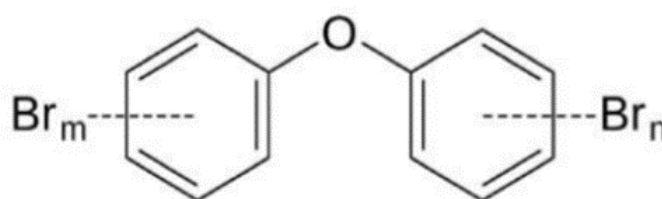


Figure VI-1 : Structure générale des PBDE

m et n représentent les degré de bromation des cycles (tiré de Anses. (2017b)).

Les études de biosurveillance ont montré que l'exposition humaine est étendue. Les populations générales de nombreux pays sont imprégnées par des mélanges de congénères PBDE (Hites, 2004). Certaines sous-population sont particulièrement touchées par ce type de contaminant tels que les enfants résidant à proximité d'une décharge de matériel électronique en Chine (Labunska et al., 2014). La demi-vie d'élimination de ces composés chez l'humain est longue et se dénombre en années voire dizaine d'années (Anses, 2017a). Ils persistent dans les matrices biologiques à forte teneur en lipides comme le tissu adipeux, le lait maternel ou les lipides sanguins. Certaines études se sont notamment intéressées à étudier l'importance des transferts d'imprégnation des mères vers les nouveau-nés et les enfants en bas âge via l'allaitement (Dunn et al., 2010).

Des études épidémiologiques et toxicologiques animales ou *in vitro* ont été conduites pour évaluer les impacts des PBDE sur les systèmes reproducteurs mâle et femelle, la fonction thyroïdienne, et le neurodéveloppement principalement. D'autres études ont également été conduites pour estimer leur potentiel cancérigène, immunotoxique et hépatotoxique ou leurs

⁹ Appui scientifique de l'Anses – Saisine n°2009-SA-0331.

¹⁰ Règlement (UE) 2017/227 de la Commission du 9 février 2017.

effets sur le métabolisme et l'obésité (Anses, 2017a). Concernant les effets sur le système reproducteur, l'expertise collective de l'Inserm, puis le rapport consécutif de l'ANSES rapportent que des expositions ponctuelle gestationnelle, pubertaire et adulte aux composés PBDE-99 et 209 ont conduit chez l'animal à « *des effets tels qu'une modification des distances anogénitales chez le mâle, un retard pubertaire, une diminution de la production spermatique et des taux de testostérone, [...] une diminution du nombre de follicules ovariens [...] avec cependant des doses utilisées très supérieures aux expositions estimées chez l'homme.* ». Des études épidémiologiques rapportent également une relation entre expositions aux PBDE et la précocité de l'âge de survenue des premières règles (Chao et al., 2010; Chen et al., 2011). Mais ces rapports soulignent également que « *les études épidémiologiques sont trop peu nombreuses pour conclure à un rôle possible des PBDE sur la santé reproductive de l'homme [...] et de la femme.* ». Les auteurs soulignent qu'il est « difficile de distinguer le rôle des PBDE des autres polluants organiques persistants, tels que les PCB, ayant des structures et des mécanismes d'action similaires aux PBDE, ainsi que des sources potentielles d'exposition communes ».

Les PBDE sont soupçonnés d'interagir avec l'axe thyroïdien suivant des mécanismes différents selon les congénères. Ils pourraient avoir des effets agonistes comme antagonistes en fonction du nombre d'atomes de brome d'un congénère donné. Les hormones thyroïdiennes sont essentielles dans le développement du cerveau du fœtus et de l'enfant (Bernal, 2005). Des équipes de recherche en épidémiologie ont cherché à étudier la relation entre les teneurs internes en PBDE et le taux d'hormones thyroïdiennes circulantes. La plupart des études suggèrent une association entre l'exposition aux PBDE et une modification de la régulation de la fonction thyroïdienne (Kim et al., 2014). Cette aptitude à interférer avec l'homéostasie thyroïdienne permet d'identifier les PBDE comme des perturbateurs endocriniens potentiels dont les toxicités les plus manifestes sont neurodéveloppementale et neurocomportementale. Même si les résultats des études de la neurotoxicité développementale chez les rongeurs ne peuvent pas être directement extrapolés à l'homme, ils ont soulevé des inquiétudes quant à de potentiels effets neurodéveloppementaux telle qu'une baisse du niveau cognitif. En conséquence, la toxicité neurodéveloppementale chez les rongeurs a servi de base aux doses de référence utilisées dans les évaluations des risques humains pour les PBDE 47, 99, 153 et 209 (Martin et al., 2017). Une étude longitudinale new-yorkaise incluant 329 mères et leurs enfants en bas âge a mis en évidence plusieurs associations entre des concentrations médianes dans le sang de cordon des congénères PBDE 47, 99 et 100 et des scores de développement psychomoteur, mental et de quotient intellectuel à différents âges (12, 24, 36, 48 et 72 mois) après ajustement

sur des facteurs confondants (Herbstman et al., 2010). Les données issues d'une cohorte californienne ont permis de mettre en évidence une diminution de l'attention et du quotient intellectuel, des troubles de l'apprentissage et de la coordination motrice fine chez les enfants nés de mères ayant une charge plus élevée en PBDE pendant leur grossesse (Eskenazi et al., 2013; Sagiv et al., 2015). Cependant la méta-analyse des résultats des études épidémiologiques est variable et débattue dans la littérature scientifique (Lam et al., 2017; Roth and Wilks, 2014). Les principales critiques sur le niveau de preuves portent sur des éléments presque inhérents à l'épidémiologie environnementale, à savoir de multiples variables confondantes, des échantillons de population de petite taille, des incertitudes sur la caractérisation de l'exposition et la difficulté à dériver des relations dose-réponse.

Les polychlorobiphényles

Les polychlorobiphényles (PCB) forment une famille de 209 composés aromatiques organochlorés dérivés du diphenyle (Figure VI-2). Ces congénères sont classés en groupes homologues selon le nombre d'atome de chlore que contient chaque composé allant des monochlorobiphényles aux déca-chlorobiphényles, mais également selon leur position sur les cycles phényles. Ils ont été développés au début du XX^{ème} siècle et ont été commercialisés sous forme de mélange de congénères (ex : Aroclor® de Monsanto) pour être employés dans de nombreux usages industriels (câble, transformateur et condensateur électriques, revêtements des sols et murs, joints d'étanchéité, peintures, *etc.*) grâce à leurs propriétés caloportrice, isolante et de non-inflammabilité. Ces substances ont été interdites en France à la fabrication et utilisation en 1987, et également par la suite dans de nombreux pays (Lallas, 2001). Mais elles persistent encore dans l'environnement intérieur et extérieur (sédiments marins et des rivières, sols, décharges *etc.*) même après que leur source d'origine ait été supprimée.

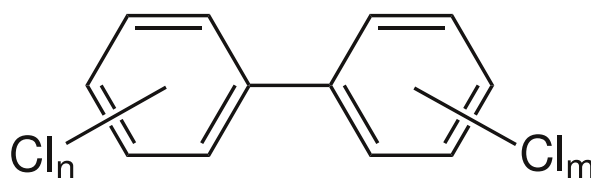


Figure VI-2 : Structure générale des PCB
m et n représentent les degrés de chloration des cycles

En situation courante (hors situation accidentelle *etc.*), l'exposition humaine se fait principalement par voie alimentaire, notamment par la consommation de poissons gras ou de

lait. Certains congénères représentent plus de 80% des PCB totaux, ils sont appelés les PCB indicateurs (INRS, 2007). Leur dosage peut ainsi être utilisé pour quantifier la contamination d'un produit par les PCB. Certaines populations grande consommatrice de ce type de denrées sont donc particulièrement exposées (Adamou et al., 2018). Même si l'imprégnation des populations baisse depuis leur interdiction, les niveaux de contaminations internes sont encore mesurables dans de nombreuses populations (Haug et al., 2018).

On distingue deux types de PCB sur la base de leur mécanisme d'action. Certains congénères ont un profil toxicologique similaire à celui de la dioxine (liaison au récepteur *Ah*) et sont ainsi référencés comme *dioxin-like* (PCB-DL). Les autres sont simplement défini comme non *dioxin-like* (PCB-NDL). Si l'on a déjà mentionné les conséquences sanitaires suite à un accident industriel (ex : la maladie de Yushō), les PCB exercent également des toxicités à faible dose dans le cadre d'expositions chroniques. Ces substances sont neurotoxiques, notamment par des mécanismes de perturbation de l'axe thyroïdien. Les effets sont donc particulièrement attendus pendant la période intra-utérine. Les expositions prénatales sont par exemple associées à un développement altéré des fonctions intellectuelles de l'enfant (Jacobson and Jacobson, 1996; Ribas-Fitó et al., 2001; Stewart Paul W. et al., 2008) ou à un faible poids de naissance (Govarts Eva et al., 2012). Mais les expositions chez les adultes ne sont pas à négliger pour autant (ne serait-ce déjà parce que la contamination des femmes en âge de procréer peut potentiellement entraîner l'exposition du fœtus), le taux de PCB mesuré chez des adultes vivant dans la région des grands lacs américains a été associé à une baisse des capacités de mémoire et d'apprentissage (Schantz et al., 2001). Enfin, les PCB ont été classés comme cancérogènes humains probables par le CIRC et l'EPA pour les cancers hépatobiliaires (foie, voies biliaires, pancréas) basé principalement sur des preuves en toxicologie animale (ATSDR, 2000). Le PCB 126, un PCB-DL, est quant à lui classé cancérogène certain pour l'homme (Ineris, 2014).

Objectifs

L'objectif de notre étude sera de fournir une estimation du niveau d'imprégnation fœtal à des substances persistantes en cours de grossesse par modélisation pharmacocinétique à base physiologique (pPBPK). L'analyse sera conduite pour le PCB 180, le PCB 52, le PBDE 47 et le PBDE 99 à partir de données de biosurveillance.

Ce travail s'articule en deux principales étapes (Figure VI-3) :

- 1) La sélection d'une méthode de paramétrisation du passage transplacentaire adaptée pour chaque substance d'intérêt.

- 2) Des simulations de Monte-Carlo de concentrations internes fœtales pour le PCB 180, le PCB 52, le PBDE 47 et le PBDE 99 à partir des niveaux de concentrations maternelles mesurées chez les femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte *Elfe*.

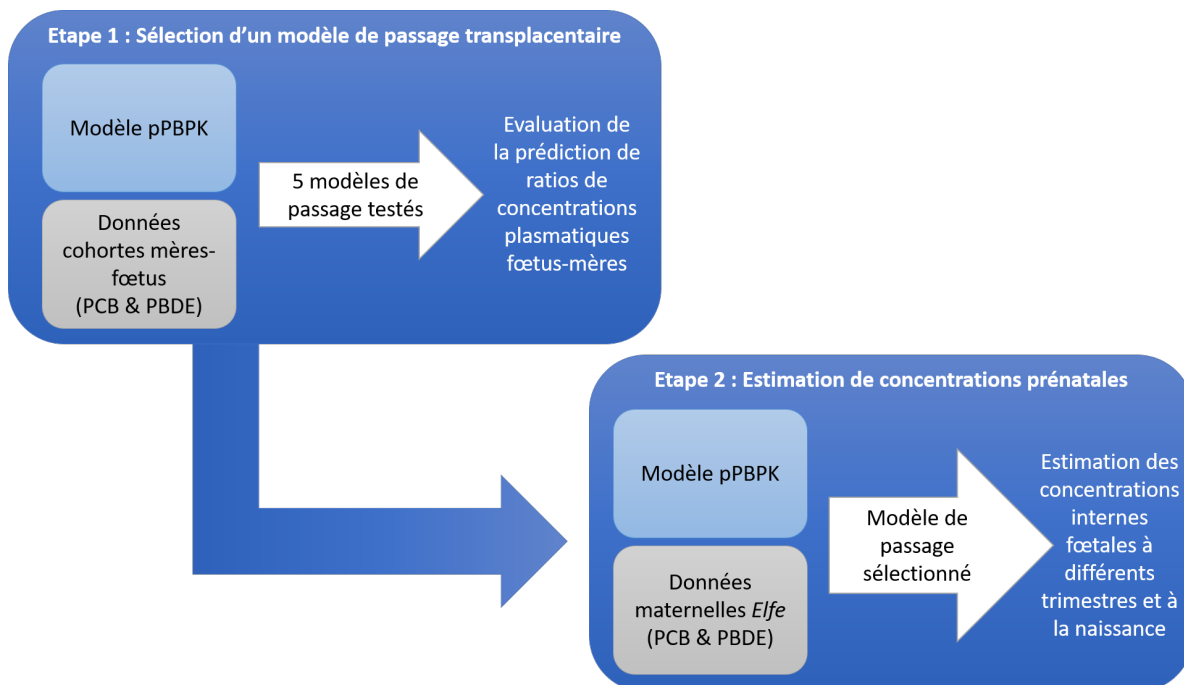


Figure VI-3 : Processus de travail.

Matériels et méthodes

Modèle pPBPK pour les PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99

Adaptation du modèle aux composés persistants

La Figure VI-4 présente la structure générale du modèle pPBPK utilisé dans cette analyse (Codaccioni and Brochot, 2021). Il est composé de deux sous-modèles comptant pour la mère et le fœtus. Celui de la mère comprend sept compartiments perfusés (*i.e.*, les poumons, les intestins, le foie, le tissu adipeux, le tissu mammaire, les reins et le reste du corps) ainsi qu'un compartiment non perfusé représentant la lumière intestinale. Le sous-modèle fœtal présente quant à lui cinq compartiments perfusés (*i.e.*, le cerveau, les reins, les intestins, le foie et le reste du corps). La distribution des composés dans les tissus s'opère par l'intermédiaire des flux sanguins et des équilibres de partitions entre les tissus et le sang. Le modèle fait l'hypothèse d'une distribution homogène au sein des compartiments maternels et fœtaux. Le placenta relie les sous-modèles maternel et fœtal. Les échanges bidirectionnels placentaires peuvent être limités soit par la perfusion sanguine (*i.e.*, un unique compartiment placentaire perfusé par le

sang maternel et le sang fœtal) soit par une diffusion (i.e., le placenta est divisé en deux sous-compartiments liés par un paramètre de diffusion).

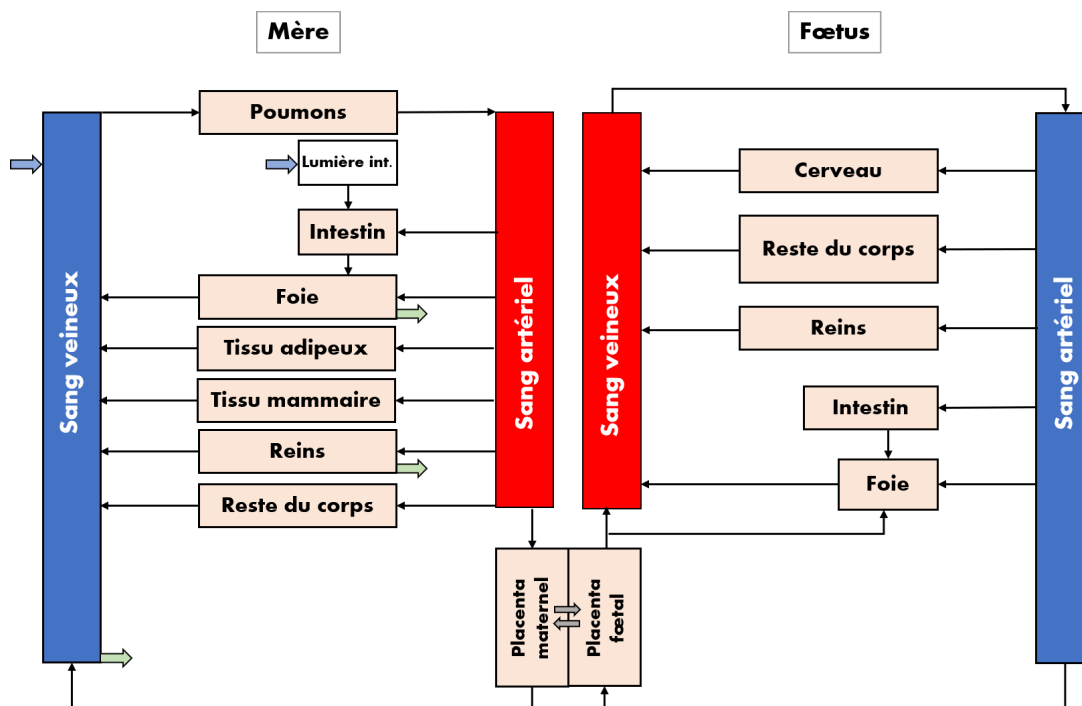


Figure VI-4 : Schéma du modèle pPBPK utilisé

Les flèches bleues représentent les sites d'administration. Les flèches vertes représentent les voies d'élimination. Les flèches grises bidirectionnelles représentent les échanges placentaires. Lumière int. correspond à la lumière intestinale.

Adapté de Codaccioni and Brochot. (2021)

Jusqu'à présent, le modèle a été développé puis évalué pour des substances dont la demi-vie d'élimination plasmatique est courte (Codaccioni and Brochot, 2021). Par conséquent, dans ce travail les processus d'absorption et d'élimination ont été adaptés à la pharmacocinétique des composés persistants.

Chez les adultes, la principale voie d'exposition aux PCB (Ulaszewska et al., 2012) et PBDE (Domingo, 2004) est la voie orale *via* l'ingestion d'aliments gras contaminés et de poussières (Jakobsson et al., 2012). En l'absence d'informations précises sur la biodisponibilité des substances d'intérêt, la pénétration dans l'organisme a été modélisée par une absorption totale directement au niveau du foie maternel (Ulaszewska et al., 2012).

Les PCB sont majoritairement éliminés dans les selles sous la forme de molécules parents et de métabolites hydroxylés ou conjugués (INRS, 2007). Les processus d'élimination des PBDE sont quant à eux mal connus chez l'humain. L'approche développée par (Verner et al., 2008), qui consiste à calculer une clairance intrinsèque hépatique non spécifique sur la base de la demi-

vie d'élimination plasmatique d'un composé, a donc été utilisée afin de tenir compte des processus d'élimination de manière simplifiée :

$$CLint_{foie}(t) = \frac{Eh \times F_{foie}}{1 - Eh} \times V_{foie}$$

$$\text{avec } Eh = \frac{CL_t}{F_{foie}} \text{ et } CL_t = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} \times V_d$$

avec Eh le coefficient d'extraction hépatique, CL_t la clairance totale (L/h), $t_{1/2}$ le temps de demi-vie (années), V_d le volume de distribution (L), F_{foie} le flux sanguin hépatique (L/h) et V_{foie} le volume du foie (L). V_d est calculé suivant l'équation suivante :

$$V_d(t) = (PC_i \times V_i) + V_{sang}(t)$$

avec PC_i le coefficient de partage d'un organe donné, V_i le volume d'un organe donné et V_{sang} le volume sanguin.

Paramétrisation

Physiologique

Les valeurs moyennes utilisées pour implémenter les paramètres physiologiques (*i.e.*, volumes et perfusions) sont décrites dans la publication d'origine du modèle pPBPK (Codaccioni and Brochot, 2021). Aussi, les variations physiologiques maternelle et fœtale en fonction de l'âge gestationnel (ou de l'âge post conceptionnel) ont été conservées.

Spécifique de la substance

Le Tableau VI-1 présente les valeurs utilisées dans le modèle pour les quatre substances d'intérêt concernant le $t_{1/2}$, la partition entre le sang et le plasma ($Ratioblood2plasma$) et la fraction libre plasmatique (fu).

Tableau VI-1 : Valeurs utilisées dans le modèle pour une série de paramètres spécifiques aux substances.

Substances	$t_{1/2}$ (années)	Source	Partition sang:plasma	Source	f_{up} (%)	Source
PCB 180	11.5	(Ritter et al., 2011)	0.95	Hypothèse	0.5	(Tonnelier et al., 2012) ^σ
PCB 52	2.6	(Ritter et al., 2011)	0.95	Hypothèse	0.5	(Tonnelier et al., 2012) ^σ
PBDE 47	1.4	(Trudel et al., 2011)	0.95	Hypothèse	2	(Sipes et al., 2017) ^β
PBDE 99	0.8	(Trudel et al., 2011)	0.95	Hypothèse	1.8	(Sipes et al., 2017) ^β

^σValeur renseignée pour une série de PCB (PCB 77, 136, 153 et 155) ; ^βBase de donnée de propriétés physicochimiques calculées sur ADMET Predictor[®] fournie en matériel supplémentaire de Sipes et al. (2017).

L'étendue de la distribution des substances au sein d'un organe est pilotée par les coefficients de partage tissu:plasma ($PC_{t:p}$) spécifique à chaque organe. Ces derniers ont été prédits selon l'algorithme de Berezhkovskiy (2004). Les $PC_{t:p}$ des organes spécifiques à la grossesse n'ont pas été prédits. Ainsi, les valeurs des coefficients de partage entre le placenta et le plasma et entre le tissu mammaire et le plasma ont respectivement été fixées aux valeurs utilisées pour les coefficients de partage entre le foie et le plasma et entre le tissu adipeux et le plasma. Enfin les $PC_{t:p}$ des organes fœtaux ont été fixés à ceux des organes maternels équivalents. Le Tableau VI-2 présente les valeurs prédites pour chaque organe ou tissu.

Tableau VI-2 : Valeurs de coefficients de partage maternels utilisées dans le modèle.

$PC_{t:p}$ *	Reins	Foie	Reste du corps	Intestins	Poumons	Tissu adipeux	Tissu mammaire	Placenta maternel
PCB 180	6.12	10.15	2.16	12.84	1.37	189.36	189.36	10.15
PCB 52	5.92	9.80	2.10	12.39	1.33	162.65	162.65	9.80
PBDE 47	6.11	10.13	2.16	12.81	1.36	188.10	188.10	10.13
PBDE 99	6.12	10.14	2.16	12.83	1.36	188.98	188.98	10.14

*Calculé par les équations de Berezhkovskiy (2004) avec PK-Sim[®].

Étape 1 : Sélection d'un modèle de passage transplacentaire

Dans ce document, l'implémentation du modèle pPBPK par un type de paramétrage du passage transplacentaire donné définira un « modèle de passage transplacentaire ».

En vue de l'Etape 2 de cette analyse (*i.e.*, la prédiction de concentrations internes fœtales à partir de concentrations mesurées chez la mère), un modèle de passage transplacentaire adapté à chaque composé a été sélectionné.

Cette sélection s'est appuyée sur la comparaison des ratios de concentrations plasmatiques fœtus/mères (F/M) prédits par chacun des modèles de passage transplacentaire à terme avec les ratios équivalents observés. Pour chaque composé, le modèle de passage transplacentaire qui a présenté la meilleure qualité de prédiction de ratios F/M à terme a été conservé pour l'Etape 2.

Modèles de passage transplacentaire

Les différents modèles sont paramétrés à partir de données expérimentales *in vitro* (modèle *InV*) ou *ex vivo* (modèles *ExV*), à partir d'une équation semi-empirique comptant pour la perméabilité placentaire (modèle *SE*) ou enfin à partir des perfusions sanguines placentaires (modèle *PL*). Le lecteur pourra se référer à l'article de référence du modèle (Codaccioni and Brochot, 2021) pour les équations de masse balance et de calcul des constantes pour chacun des modèles. Dans cette analyse, une variante du modèle *ExV* a été intégrée (modèle *ExVs*) dans laquelle seule la valeur de la constante de transfert du sens mère-fœtus ($kd_{mp:fp}$) déterminée expérimentalement est utilisée pour paramétrer les échanges bidirectionnels.

Données de paramétrisation du passage transplacentaire

Suivant un modèle de passage transplacentaire limité par la diffusion, différents paramètres spécifiques de la substance peuvent être inclus pour calculer les constantes de diffusion (ex : $kd_{mp:fp}$, $kd_{fp:mp}$, perméabilité estimée *in vitro*, $\log MA$ et MW_{eff}). Le Tableau VI-3 résume les valeurs de paramètres utilisées dans chacun d'entre-eux pour les quatre composés d'intérêt.

Tableau VI-3 : Valeurs des paramètres utiles au calcul des constantes de diffusion dans les modèles de passage transplacentaire limités par la diffusion.

	Modèles <i>ExV</i> et <i>ExVs</i>			Modèle <i>InV</i>		Modèle <i>SE</i>		
	$kd_{mp:fp}$ (min^{-1})	$kd_{fp:mp}$ (min^{-1})	Source	P (nm/s)	Source	$\log MA$	MW_{eff}	Source
PCB 180	4.9E-3	7.8E-4	(Carreira et al., 2011)	1670 ^a	(Carreira et al., 2011)	3.48 ^γ	241.3 ^δ	(Ulaszewska et al., 2012)
PCB 52	5.4E-3	8.2E-4	(Carreira et al., 2011)	92 ^a	(Carreira et al., 2011)	3.22 ^γ	203.9 ^δ	(Jeong et al., 2018)
PBDE 47	4.5E-3	1.2E-4	(Frederiksen et al., 2010b)	7.2 ^β	(Yu et al., 2017)	3.36 ^γ	238 ^δ	(EFSA, 2011)
PBDE 99	3.5E-3	1.1E-3	(Frederiksen et al., 2010b)	4.6 ^β	(Yu et al., 2017)	3.52 ^γ	255 ^δ	(EFSA, 2011)

^aValeur mesurée sur cellules BeWo b30 ; ^βValeur mesurée sur cellules CaCo-2 ; ^γLe $\log MA$ est calculé à partir d'un $\log P$ observé par l'équation de Yun et al. (2014) ; ^δLe MW_{eff} est calculé avec PK-Sim à partir du poids moléculaire (MW).

Quelques précisions méritent d'être apportées au sujet des valeurs utilisées pour le modèle *InV*. Dans ce dernier, le calcul du paramètre de diffusion placentaire d'un xénobiotique donné est basé sur une mise à l'échelle de la valeur d'un composé de référence. Celle-ci fait intervenir un ratio de perméabilités mesurées *in vitro* entre le composé d'intérêt et la substance de référence. Le système *in vitro* classiquement adopté pour ce type d'approche utilise des cellules CaCo-2 (Zhang and Unadkat, 2017). Aucune donnée exploitable n'a été trouvée dans la littérature scientifique pour estimer une valeur de perméabilité *in vitro* pour les PCB sur système CaCo-2. Par conséquent, des valeurs de perméabilité *in vitro* estimées sur des cellules BeWo b30 ont été choisies pour ces composés (Carreira et al., 2011). Puisqu'elles sont d'origine trophoblastique, les cellules BeWo b30 sont morphologiquement et fonctionnellement plus représentatives de la structure *in vivo* humaine placentaire que les cellules CaCo-2. Dans ce cadre, le PCB 180 a été défini comme composé de référence pour lequel une valeur de perméabilité intrinsèque ($4.5 \cdot 10^{-6}$ dm/min) a été estimée par calibration aux données de Jaraczewska et al. (2006).

Enfin, dans le cas où le passage transplacentaire est limité par la perfusion, le paramétrage du modèle ne fait intervenir que des données physiologiques.

Données d'évaluation du passage transplacentaire

Les données d'évaluation ayant servi à la sélection du modèle de passage transplacentaire sont tirées de la littérature scientifique. La recherche bibliographique s'est en partie appuyée sur la base de données *Exposome Explorer* (<http://exposome-explorer.iarc.fr/>). Ces données sont d'origines nord-américaine, européenne ou asiatique (Tableau VI-4).

Tableau VI-4 : Origine des études utilisées dans la sélection du modèle de passage transplacentaire.

Etudes	Pays
(Covaci et al., 2002)	Belgique
(Mazdai et al., 2003)	États-Unis
(Guvenius et al., 2003)	Suède
(Soechitram et al., 2004)	Pays-Bas
(Jaraczewska et al., 2006)	Pologne
(Bi et al., 2006)	Chine
(Park et al., 2007)	Slovaquie
(Nakamura et al., 2008)	Japon
(Antignac et al., 2009)	France
(Kang et al., 2010)	Corée
(Foster et al., 2011)	Canada
(Kim et al., 2012)	Corée
(Chen et al., 2013)	États-Unis
(Porpora et al., 2013)	Italie
(Lopes et al., 2014)	Portugal
(Vizcaino et al., 2014)	Espagne
(Kim et al., 2015)	Corée
(Terry et al., 2017)	États-Unis
(Choi et al., 2018)	Corée

Les études devaient respecter certains critères afin d'être conservées dans l'analyse. Seules celles dans lesquelles la mesure de l'analyte d'intérêt était différenciée de celles de ses congénères ; ainsi que faite dans les deux matrices d'intérêt ont été conservées. Les concentrations mesurées dans le plasma et le sérum ont été jugées équivalentes. Lorsqu'ils étaient disponibles, les ratios de concentrations F/M calculés directement par les auteurs ont été retenus. Dans le cas inverse, seules les études dans lesquelles le nombre de mères et de fœtus étaient égaux ont été conservées. L'étude de Choi et al. (2018) a fait exception à cette dernière règle (*i.e.*, 148 mesures maternelles et 117 mesures fœtales) car le nombre d'études fournissant des valeurs de concentrations plasmatiques en PCB 52 et qui respectaient les conditions établies étaient rares.

Les ratios de concentrations F/M calculés par les auteurs sont présentés dans le Tableau VI-5. Les concentrations plasmatiques maternelles et fœtales sont présentées en annexe (Tableaux A1 à A10) pour l'ensemble des études (à l'exception des articles de Meijer et al. (2008) et Vizcaino et al. (2014) pour les PBDE 47 et PBDE 99 ; Fisher et al. (2016) pour le PCB 180 et le PBDE 47 puis Morello-Frosch et al. (2016) pour le PCB 180 et les PBDE 47 et PBDE 99 ; car un des critères d'inclusion n'est pas respecté alors qu'elles fournissent des valeurs de ratios calculés par les auteurs).

Tableau VI-5 : Comparaison des ratios de concentrations fœtus-mères
calculés à partir des statistiques descriptives fournies dans les études et des ratios directement calculés par les auteurs.

Composé		Ratio calculé à partir des concentrations moyennes observées ajustées sur les lipides	Ratio calculé à partir des concentrations médianes observées ajustées sur les lipides	Ratio calculé par les auteurs supposés appariés	Ratio calculé à partir des concentrations moyennes observées	Ratio calculé à partir des concentrations médianes observées	Ratio calculé par les auteurs supposés appariés
PCB 180	(Soechitram et al., 2004)	0.84	-	0.89	-	-	-
	(Vizcaino et al., 2014)	-	0.58	0.57 (IQR : 0.35)	-	0.28	0.28 (IQR : 0.16)
	(Choi et al., 2018)	0.86	-	1.87	-	-	-
	(Covaci et al., 2002)	-	-	-	0.23	0.19	0.24
	(Park et al., 2007)	-	-	-	0.18	0.20	0.18
	(Porpora et al., 2013)	-	-	-	0.20	0.21	0.21
	(Lopes et al., 2014)	-	-	-	0.78	0.88	0.8
	(Morello-Frosch et al., 2016)	-	-	0.7 (IQR : 0.5-1.2)	-	-	-
	(Fisher et al., 2016)*	-	-	0.67	-	-	0.13
PCB 52	(Choi et al., 2018)	4.4	3.2	3.93	-	-	-
PBDE 47	(Meijer et al., 2008)**	-	-	1.1 (min : 0.2 – max : 2.1)	-	-	-
	(Foster et al., 2011)	2.08	2.17	1.7	-	-	-
	(Chen et al., 2013)***	1.34	1.64	1.29 ^σ (0.66-3.59) ^β	-	-	-
	(Vizcaino et al., 2014)****	-	-	0.90 (IQR : 1.04)	-	-	0.58 (IQR : 0.62)
	(Morello-Frosch et al., 2016)	-	-	1.3 (IQR : 1.1-1.6)	-	-	-
	(Fisher et al., 2016)*	-	-	0.84	-	-	0.15
	(Terry et al., 2017)*****	2.63	3.17	2.07 ^σ (1.55-3.32) ^γ	-	-	-
PBDE 99	(Meijer et al., 2008)**	-	-	0.6 (min : 0.4 – max : 1.1)	-	-	-
	(Foster et al., 2011)	1.96	2.03	1.7	-	-	-
	(Chen et al., 2013)***	1.59	1.94	1.48 ^σ (0.82-9.41) ^β	-	-	-
	(Morello-Frosch et al., 2016)	-	-	1.0 (IQR : 0.7-1.8)	-	-	-
	(Vizcaino et al., 2014)****	-	-	1.20 (IQR : 1.60)	-	-	0.66 (IQR : 1.15)
	(Terry et al., 2017)*****	4.17	4.46	2.8 ^σ (2.5-4.3) ^γ	-	-	-

^aMédiane ; ^bValeur minimum – maximum ; ^cEspace interquartile.

*Concentrations maternelles du premier trimestre (6 à <14 semaines sans précision de s'il s'agit de semaines de grossesse (FW) ou d'aménorrhée (GW)). Ratios calculés sur les médianes de concentrations sériques de 86 et 67 paires mères-fœtus respectivement pour le PCB 180 et le PBDE 47.

**Ratios calculés sur les médianes de concentrations sériques de 9 paires mères-fœtus. Les niveaux de concentrations maternels et fœtaux n'ont pas été relevés car l'étude ne respecte pas les règles d'inclusion en termes de nombres de mères et de fœtus (ils étaient différents).

***Les valeurs moyennes de ratios sont également données dans l'article pour les 2 composés (PBDE 47 : 1.49 (SD : 0.78) ; PBDE 99 : 2.07 (SD : 2.07)).

****Ratios calculés sur les médianes de concentrations sériques de 40 et 56 paires mères-fœtus respectivement pour le PBDE 47 et le PBDE 99. Les niveaux de concentrations maternels et fœtaux n'ont pas été relevés car les niveaux fœtaux ne sont pas fournis dans l'étude pour les PBDE 47 et PBDE 99.

*****Les données sont fournies par paires permettant de calculer également la moyenne des ratios de concentrations fœtus-mère appariés (PBDE 47 : 2.72 (SD : 1.92) ; PBDE 99 : 4.83 (SD : 4.53))

Dans cette analyse, les ratios simulés ont été comparés à des ratios de concentrations plasmatiques F/M observés dont la nature peut-être variable. Dans la partie Résultats, les ratios calculés à partir des valeurs centrales sont présentés sous l'indicatif « FMc » (pour ratio F/M calculé). Tandis que les valeurs médianes des ratios des concentrations plasmatiques F/M appariés, directement calculés par les auteurs, sont présentés sous l'indicatif « FMs » (pour ratio F/M source).

Design des simulations

Le modèle pPBPK a ensuite été utilisé selon une approche Monte-Carlo (N = 1000) pour simuler les ratios de concentrations plasmatiques F/M des composés d'intérêts suivant les 5 types de modèles. Des distributions normales tronquées ont été attribuées aux paramètres physiologiques et à ceux spécifiques au composé (*i.e.*, élimination, partition sang : plasma, fraction libre, coefficients de partage, paramètres de transfert placentaire) suivant un coefficient de variation respectivement de 30% et 50%. Les concentrations maternelles ont été simulées de manière à respecter les temps de mesure indiquées dans la littérature (Tableaux A1 à A5).

Doses d'exposition adultes

Lors de l'Etape 1, des doses d'exposition pour des individus adultes tirés de la littérature ont été utilisées comme valeurs d'entrée dans les modèles (Tableau VI-6). Le schéma d'exposition a été modélisé selon une infusion constante au foie sous l'hypothèse du non fractionnement des doses qui est valable pour les substances persistantes (Ritter et al., 2011). L'infusion équivaut à une dose journalière en ng/kg poids corporel/jours.

Tableau VI-6 : Doses journalières d'exposition externes en ng/kg/j utilisées comme valeurs d'entrée dans les modèles.

Substance	Dose journalière	
	Moyenne (ET*)	Source
PCB 180	2.6 (1.8)	(Ulaszewska et al., 2012)
PCB 52	0.26 ^σ	-
PBDE 47	0.40 (0.77 ^β)	(Bakker et al., 2008)
PBDE 99	0.11 (0.17 ^β)	(Bakker et al., 2008)

^σ10% de l'exposition externe du PCB 180 basée sur le rapport des concentrations internes observées pour le PCB 52 et le PCB 180; ^β90ème percentile; *Écart-type.

Simulation de la charge corporelle en début de grossesse

Les simulations pendant la grossesse ont été réalisées pour des femmes de 30 ans. Ainsi, une étape préliminaire de simulation a été nécessaire pour estimer la charge corporelle maternelle initiale, notamment au niveau des organes. Le modèle PBPK pour une femme non-enceinte a permis d'approximer cette charge corporelle en utilisant comme valeurs d'entrée les scénarios d'exposition adultes précédemment cités.

Ajustement aux niveaux de lipides circulants

De la même manière que les mesures de la cohorte *Elfe* (utilisées à l'Étape 2 de cette analyse), la grande majorité des concentrations fournies par les études sont sous une forme ajustée aux concentrations de lipides circulants maternels et fœtaux. De plus, ces dernières sont rarement ou mal (*i.e.*, sous la forme de pourcentages non exploitables) renseignées dans les études.

Par conséquent, les ratios de concentrations plasmatiques F/M simulés ont été construits à partir des concentrations brutes (*i.e.*, non ajustées aux lipides) ou à partir des concentrations ajustées sur les teneurs en lipides circulants chez la mère et le fœtus, en fonction de la nature du ratio observée qui était à prédire. Si la publication dont était originaire un ratio F/M observé présentait des valeurs de teneurs en lipides maternels et fœtaux, alors elles ont été utilisées pour ajuster les concentrations simulées par les différents modèles. Dans le cas contraire, les données de (Needham et al., 2011) qui rapporte des concentrations moyennes maternelle et fœtale en lipide plasmatique respectivement de 8.9 g/L et 3 g/L, ont été utilisées.

Étape 2 : Simulations de concentrations internes fœtales à partir des données Elfe

Données

Les concentrations plasmatiques maternelles de la cohorte *Elfe* sont présentées dans le Tableau VI-7 (Dereumeaux et al., 2016). Bien qu'elles soient ajustées sur la teneur en lipides circulants, cette dernière n'est pas donnée dans la publication source.

Tableau VI-7 : Concentrations sériques maternelles de PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 (en ng/g lipide) collectées à terme dans le cadre de la cohorte *Elfe* en 2011

Substance	n	%>LOQ	GM	CI GM	P25	P50	P75	P95
PCB 52	52	100	0.14	0.12-0.15	0.10	0.13	0.17	0.27
PCB 180	208	100	15.69	14.21-17.07	9.89	16.11	25.46	42.68
PBDE 47	277	99.6	0.24	0.22-0.26	0.13	0.21	0.36	1.23
PBDE 99	277	48.4	NA	NA	< LOQ	< LOQ	0.09	0.32

LOQ, limite de quantification ; GM, Moyenne géométrique ; CI GM, Intervalle de confiance autour de la moyenne géométrique, P25, 25^{ème} percentile, P50, médiane ; P75, 75^{ème} percentile ; P95, 95^{ème} percentile.

Design des simulations de l'Étape 2

Une fois qu'un modèle de passage transplacentaire a été sélectionné pour chacun des composés d'intérêt, le modèle a été utilisé pour simuler des concentrations internes fœtales à différentes périodes de la gestation (*i.e.*, premier et second trimestres ainsi qu'à la naissance) selon une approche Monte-Carlo (N = 1000). Les distributions choisies sur les paramètres sont similaires à celles définies dans l'Étape 1. Les doses d'exposition externes maternelles ont été calibrées de sorte que les médianes simulées maternelles correspondent aux niveaux médians mesurés pour les femmes *Elfe*. De plus, les concentrations fœtales et les expositions cumulatives (*i.e.*, l'aire sous la courbe ou AUC donnée en µg.jour/L) ont été simulées au niveau du plasma mais également au niveau du foie, des intestins et du cerveau. Enfin, la charge corporelle fœtale a également été simulée aux différents trimestres de grossesse. Puisque les concentrations en lipides circulants n'étaient pas disponibles dans Dereumeaux et al., (2016), les valeurs de Needham et al. (2011) ont été utilisées ici pour les simulations de concentrations plasmatiques.

Résultats

Étape 1 : Sélection d'un modèle de passage transplacentaire

Dans cette partie, les figures présentées sont limitées aux études qui fournissaient les concentrations de lipides circulants chez la mère et le fœtus. En annexe, la Figure A1 présente les résultats pour les études qui ne les mentionnaient pas, ou seulement partiellement, de sorte qu'elles n'étaient pas exploitables.

PCB

La Figure VI-5 présente les ratios de concentrations plasmatiques F/M simulés et observés ajustés sur les lipides circulants pour le PCB 180 (figures 5A, 5B et 5C) et le PCB 52 (figure

5D). L'étendue des simulations, les quartiles ainsi que les médianes des ratios simulés sont variables en fonction des concentrations lipidiques utilisées. Par exemple, la valeur médiane du ratio F/M simulée par le modèle *SE* est proche de 3 avec les données de Jaraczewska et al. (2006) (figure 5A), alors qu'elle est inférieure à 2 avec les données de Soechitram et al. (2004) (figure 5B).

Bien que la comparaison des ratios simulés et observés à terme montre que les simulations de deux modèles (*ExV* et *ExVs*) présentent alternativement la meilleure adéquation avec les valeurs mesurées pour le PCB 180 (figures 5A et 5B), le modèle *ExVs* est choisi pour les simulations de l'Étape 2. En effet, une comparaison équivalente, mais basée sur des études qui ne donnaient pas les concentrations en lipides circulants, indique un regroupement des ratios F/M observés proche de la valeur médiane simulé par le modèle *ExVs* (figure A1A). La même observation est faite à partir de la comparaison des ratios F/M simulés et observés non ajustés sur les teneurs en lipides (figure A1B). Enfin, les ratios F/M simulés sont comparés à des ratios observés précoces (*i.e.*, les concentrations plasmatiques maternelles ont été mesurées au premier trimestre de grossesse) provenant de Vizcaino et al. (2014) (figure 5C) et de Fisher et al. (2016) (figure A1C). Puisque les concentrations lipidiques ne sont pas données dans la deuxième étude, les valeurs de concentrations lipidiques fournies par Needham et al. (2011) sont utilisées. Ces dernières ne semblent pas adaptées aux mesures de concentrations plasmatiques maternelles précoces. En effet, les distributions des ratios sont écrasées en comparaison de l'ensemble des distributions simulées pour le PCB 180 dans les autres cas (figure A1C). À l'inverse, lorsque les concentrations lipidiques de Vizcaino et al. (2014) sont utilisées (*i.e.*, des concentrations lipidiques maternelles du premier trimestre de grossesse), les distributions des ratios simulés présentent des étendues d'ordre comparable aux résultats précédents (figure 5C). De nouveau, les simulations du modèle *ExVs* sont en adéquation avec les valeurs observées des ratios (FMc et FMs) de Vizcaino et al. (2014).

Concernant le PCB 52, les données observées proviennent de deux études sud-coréennes (Choi et al., 2018; Kim et al., 2015). Les teneurs en lipides circulants n'étaient fournies que chez Kim et al. (2015). Les ratios simulés par le modèle *PL* présentent la meilleure adéquation aux ratios observés FMs et FMc (figures 5D et A1D). Ce modèle est donc choisi pour les simulations de l'Étape 2.

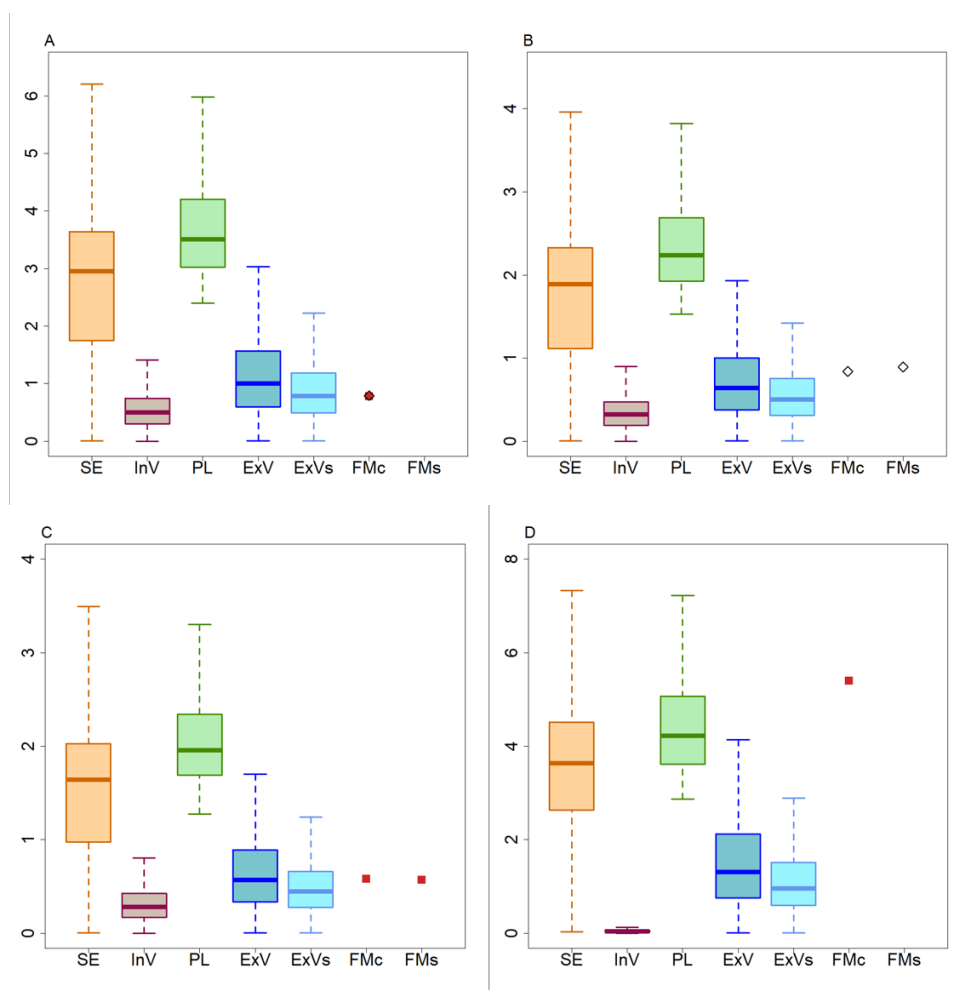


Figure VI-5 : Comparaison des ratios F/M simulés suivant les différents modèles de passage transplacentaire aux ratios FMc et FMs observés pour le PCB 180 (figures 2A, 2B et 2C) et PCB 52 (figure 5D).

Les concentrations sont ajustées sur les teneurs maternelles et fœtales en lipides circulants provenant des études. Les FMc construits à partir de concentrations médianes et FMs médians sont représentés par des carrés rouges pleins. Les FMc construits à partir de concentrations moyennes et FMs moyens sont représentés par des diamants noirs creux. Les données sont tirées de Jaraczewska et al. (2006) (figure A), Soechitram et al. (2004) (figure B); Vizcaino et al. (2014) (figure C) et de Kim et al., (2015) (figure D).

PBDE 47

La Figure VI-6 présente les ratios de concentrations plasmatiques F/M simulés et observés ajustés sur les lipides circulants pour le PBDE 47. Le ratio FMc calculé à partir des données observées à terme de Kim et al., (2015) était inférieur aux médianes simulées par chacun des modèles (figure 6A). Bien qu'il soit parmi les plus faibles, le niveau des concentrations plasmatiques maternelles provenant de cet article reste comparable à ceux mesurés dans d'autres études (Bi et al., 2006; Gómara et al., 2007; Guvenius et al., 2003; Kim et al., 2012). Par ailleurs, les auteurs ont précédemment mesuré des niveaux plasmatiques plus importants

dans un échantillon moins conséquent en nombre d'individus (Kim et al., 2012). Les ratios F/M simulés sont comparés à des ratios observés précoces (*i.e.*, les concentrations plasmatiques maternelles ont été mesurées au premier et second trimestres de grossesse) provenant de Vizcaino et al., (2014) (figure 6B) et de (Foster et al., 2011) (figure 6C). Les ratios F/M simulés à partir du modèle *ExVs* présentent à la fois la meilleure adéquation au ratio FMs du premier trimestre (figure 6B) et aux ratios FMc et FMs du second trimestre (figure 6C). Enfin, l'étude de (Foster et al., 2011) fournit également des ratios FMc et FMs à terme. A nouveau, les simulations à partir du modèle *ExVs* possèdent la meilleure qualité prédictive. Ce modèle est donc choisi pour les simulations de l'Étape 2. La variabilité entre les ratios FMc observés est importante concernant les études pour lesquelles les teneurs en lipides circulants n'étaient pas disponibles (figure A1E), allant d'une valeur minimale de 0.8 chez Li et al. (2013) à une valeur maximale de 5.9 chez Kang et al. (2010). Même si moins d'études (seulement 4) fournissent une valeur de ratio FMs, la variabilité inter-ratios semble moins importante. En effet la valeur minimale est de 1.1 chez Meijer et al. (2008), pour une valeur maximale de 2.1 chez Terry et al. (2017). Même si les ratios simulés par les modèles *ExVs* et *InV* semblent fournir des prédictions en adéquation avec les ratios FMs observés, seule l'étendue des ratios simulés du modèle *ExVs* arrive à représenter la variabilité inter-ratios FMc observés.

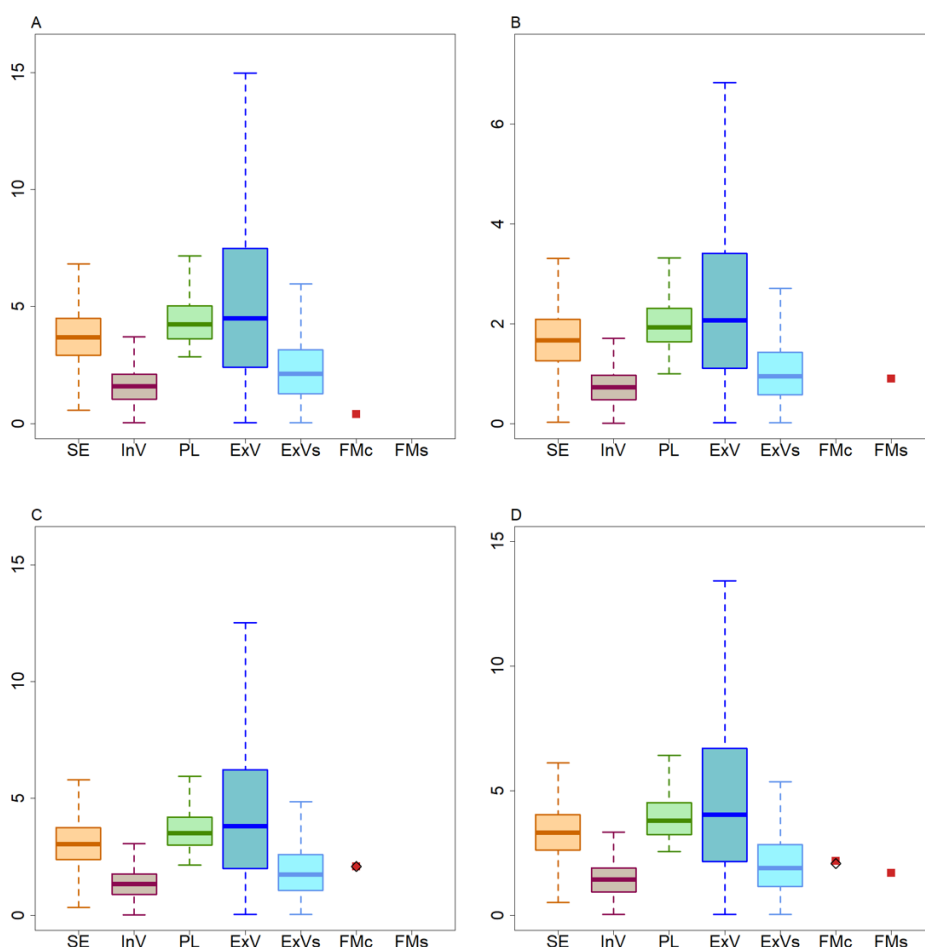


Figure VI-6: Comparaison des ratios F/M simulés suivant les différents modèles de passage transplacentaire aux ratios FMc et FMs observés pour le PBDE 47.

Les concentrations sont ajustées sur les teneurs maternelles et fœtales en lipides circulants provenant des études. Les FMc construits à partir de concentrations médianes et FMs médians sont représentés par des carrés rouges pleins. Les FMc construits à partir de concentrations moyennes et FMs moyens sont représentés par des diamants noirs creux. Les données sont tirées de Kim et al. (2015) (figure A), Vizcaino et al. (2014) (figure B); Foster et al. (2011) (figures C et D).

PBDE 99

Le PBDE 99 est le composé présentant le taux le plus important d'études ayant un niveau de quantification inférieur à 50% côté maternel (Antignac et al., 2009; Kang et al., 2010) et fœtal (Antignac et al., 2009; Kang et al., 2010; Kim et al., 2015). Par conséquent, il n'est pas à exclure que les données manquantes influencent la précision sur l'estimation des ratios FMc et FMs observés. Par ailleurs, la variabilité autour de la valeur centrale d'un FMs collecté dans la littérature peut être très importante (Chen et al., 2013; Terry et al., 2017).

La Figure VI-7 présente les ratios de concentrations plasmatiques F/M simulés et observés ajustés sur les lipides circulants pour le PBDE 99. Comme observé à partir des données de Kim et al. (2015) pour le PBDE 47, le ratio FMc observé à terme était inférieur aux médianes simulées par chacun des modèles (figure 7A). Cependant, les concentrations fœtales mesurées en PBDE 99 sont cette fois équivalentes à celles mesurées dans l'étude précédemment conduite par les mêmes auteurs Kim et al. (2012). Les ratios F/M simulés sont comparés à des ratios observés précoces (*i.e.*, les concentrations plasmatiques maternelles ont été mesurées au premier et second trimestres de grossesse) provenant de Vizcaino et al., (2014) (figure 7B) et de Foster et al. (2011) (figure 7C). Dans les deux cas, les simulations du modèle *ExV* sont les plus comparables aux ratios observés. Le même résultat est observé à partir de la comparaison aux données à terme de Foster et al. (2011). Ce modèle est donc choisi pour les simulations de l'Etape 2. La variabilité inter-ratios FMc est encore plus marquée ici que pour le PBDE 47 (figure A1F). Elle reste moindre entre les FMs bien qu'elle soit déterminée sur un nombre plus faible d'études. Les simulations issues du modèle *ExV* fournissent une étendue de distribution des ratios cohérente avec les variabilités inter-ratios observées.

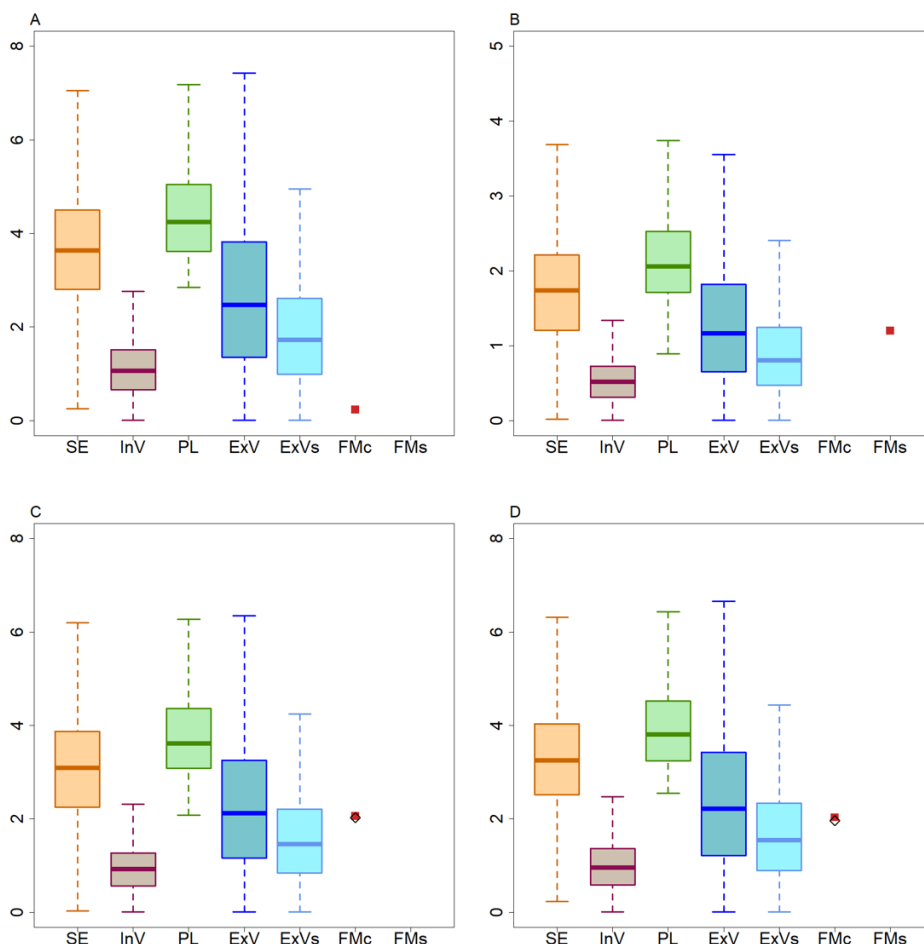


Figure VI-7 : Comparaison des ratios F/M simulés suivant les différents modèles de passage transplacentaire aux ratios FMc et FMs observés pour le PBDE 99.

Les concentrations sont ajustées sur les teneurs maternelles et fœtales en lipides circulants provenant des études. Les FMc construits à partir de concentrations médianes et FMs médians sont représentés par des carrés rouges pleins. Les FMc construits à partir de concentrations moyennes et FMs moyens sont représentés par des diamants noirs creux. Les données sont tirées de Kim et al. (2015) (figure A), Vizcaino et al. (2014) (figure B); Foster et al. (2011) (figures C et D).

Modèles sélectionnés et simulation des niveaux maternels

Le Tableau VI-8 résume les modèles de passage transplacentaire sélectionnés par substance ainsi que les résultats des concentrations maternelles simulées à partir de ceux-ci. Les doses journalières d'expositions tirées de la littérature ont été utilisées.

Les simulations sont comparées aux concentrations mesurées dans *Elfe* (Tableau VI-7). Puisque ces dernières sont uniquement fournies sous une forme ajustée aux lipides, les concentrations simulées ont été transformées à partir des concentrations en lipides publiées dans Needham et al. (2011). Pour l'ensemble des substances, les simulations sur-prédisent les concentrations maternelles mesurées. L'écart avec les concentrations mesurées le plus

important concerne le PCB 52, soit la seule substance dont la dose journalière n'est pas directement tirée de la littérature (*i.e.*, elle est calculée à partir de celle comptant pour le PCB 180 qui elle est tirée de la littérature).

Tableau VI-8 : Modèle de passage sélectionné par substance et leur résultat de simulations de concentrations maternelles de PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 (en ng/g lipide) à terme.

Substance	Modèle choisi	P25	P50	P75	ER (%)
PCB 52	<i>PL</i>	0.57	0.76	1.09	484.61
PCB 180	<i>ExVs</i>	14.75	20.07	29.33	24.58
PBDE 47	<i>ExVs</i>	0.30	0.40	0.57	90.48
PBDE 99	<i>ExV</i>	0.06	0.08	0.12	33.33*

*P25, 25^{ème} percentile, P50, médiane ; P75, 75^{ème} percentile ; ER, Erreur relative calculée sur la médiane. *Erreur relative calculée sur le 75^{ème} percentile.*

Étape 2 : Simulations de concentrations internes fœtales à partir des données Elfe

Simulation indicateurs fœtaux

Le modèle pPBPK a ensuite été utilisé pour simuler des concentrations internes fœtales pour le PCB 180, le PCB 52, le PBDE 47 et le PBDE 99 à partir des niveaux de concentrations maternelles mesurées chez des femmes enceintes à terme. La dose journalière maternelle a été calibrée de sorte que les concentrations médianes maternelles simulées correspondent aux niveaux médians mesurés dans la cohorte *Elfe* (Tableau VI-7). Pour le PBDE 99, puisque le niveau de quantification était trop faible pour permettre l'estimation d'une médiane observée, la calibration de la dose journalière a été effectuée à partir du 75^{ème} percentile.

La Figure VI-8 présente les concentrations plasmatiques maternelles et fœtales simulées pour les quatre substances. Les concentrations simulées ont été transformées à partir des concentrations en lipides publiées dans Needham et al. (2011). Les couleurs des boîtes à moustaches correspondent au modèle de passage transplacentaire sélectionné par substance, c'est-à-dire le cyan pour le modèle *ExVs*, le vert pour le modèle *PL* et le bleu pour le modèle *ExV*. Le profil global d'exposition plasmatique à terme de la mère et du fœtus peut être segmenté en trois groupes. Le PCB 180 présente les niveaux médians les plus importants, suivi du PCB 52 et du PBDE 47 qui partagent un niveau médian proche, puis enfin le PBDE 99. Cependant, le classement des substances par niveau médian plasmatique est différent entre la mère et le fœtus. Si les composés aux extrémités ne diffèrent pas, l'ordre des substances intermédiaires est variable. Le PCB 52 se classe second en termes de niveau de concentration

plasmatique médian chez le fœtus alors qu'il se place en troisième position sur la base des niveaux médians maternels mesurés.

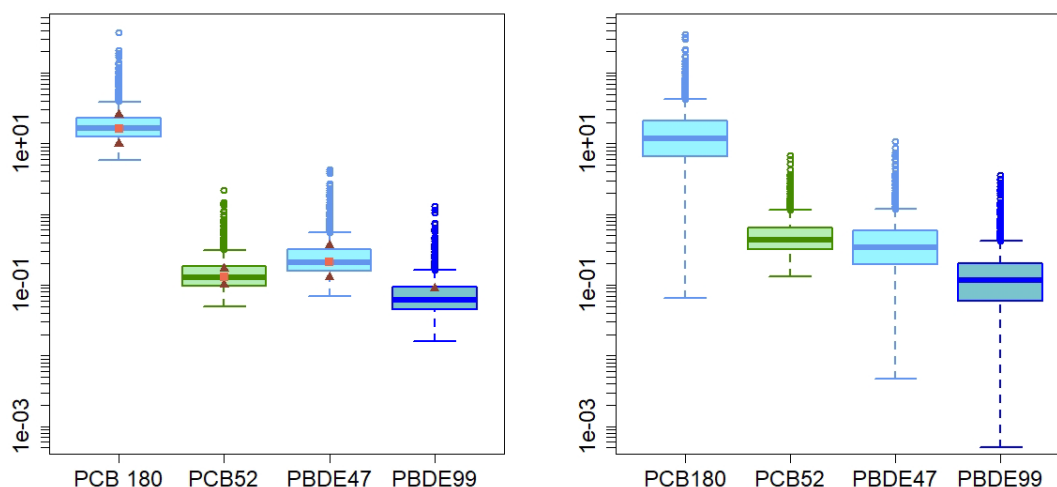


Figure VI-8 : Concentrations plasmatiques maternelles (à gauche) et fœtales (à droite) simulées à terme en PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 exprimées en ng/g de lipides.

Les médianes des concentrations maternelles mesurées dans la cohorte Elfe sont présentées sous forme de carrés orange, et l'espace interquartile par des triangles bruns.

Le Tableau VI-9 résume le résultat des simulations. Les distributions de concentrations maternelles simulées sont en adéquation avec les concentrations observées. En effet, les erreurs relatives calculées pour les premiers et troisièmes quartiles des concentrations maternelles en PCB 180, PCB 52 et PBDE 47 sont toutes compris dans un intervalle [-25%, +25%]. Les erreurs sont plus importantes concernant le 95^{ème} percentile, allant au maximum jusqu'à 55.6% sur celui du PCB 52. L'espace interquartile des concentrations plasmatiques est plus grande chez le fœtus que chez la mère pour toutes les substances.

Tableau VI-9 : Simulations de concentrations maternelles et fœtales de PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 (en ng/g lipide) à terme.

Substance	Mère							Fœtus			
	P25	ER (%)	P50	P75	ER (%)	P95	ER (%)	P25	P50	P75	P95
PCB 52	0.10	0	0.13	0.18	5.88	0.42	55.56	0.32	0.44	0.65	1.47
PCB 180	12.31	24.47	16.19	23.18	-8.95	57.73	35.26	6.56	11.85	20.80	53.13
PBDE 47	0.16	23.07	0.21	0.32	-11.11	0.76	-38.21	0.19	0.34	0.59	1.61
PBDE 99	0.05	NA	0.06	0.09	-	0.22	-31.25	0.06	0.12	0.20	0.55

*P25 : 25ème percentile ; P50 : médiane ; P75 : 75ème percentile ; P95 : 95ème percentile ;
ER : Erreur relative.*

D'autres types d'indicateurs que les concentrations plasmatiques à terme ont été simulés : l'*AUC* dans plusieurs organes fœtaux à terme (Figure VI-9), les concentrations plasmatiques fœtales aux deux premiers trimestres et à la naissance (Figure VI-10) ainsi que la charge corporelle fœtale totale à la naissance (Figure VI-11).

Le classement des substances sur la base des *AUC* médianes à terme est similaire entre chaque organe ainsi qu'avec le classement basé sur les concentrations plasmatiques fœtales simulées à terme (Figure VI-8).

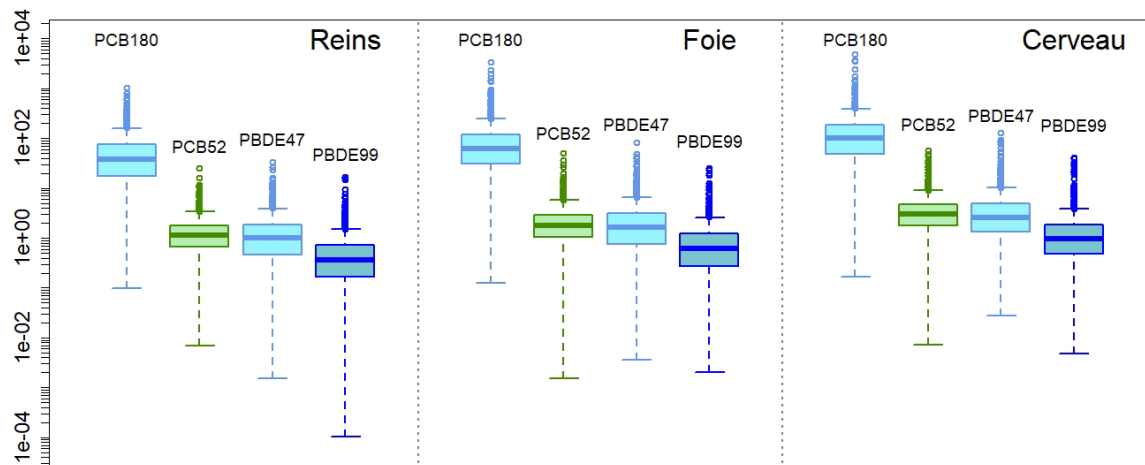


Figure VI-9 : Expositions cumulatives en $\mu\text{g.jour/L}$ dans les reins, le foie et le cerveau pour le PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99 chez le fœtus à terme.

Le profil global d'exposition plasmatique simulé par le modèle chez le fœtus à la fin des trois trimestres de grossesse respecte également les trois groupes de niveaux d'exposition interne observé précédemment (Figure VI-10). Cependant, le classement du PCB 52 varie entre le premier trimestre et les autres temps de simulations en termes de niveau de concentration plasmatique médian. En effet sa médiane (0.15 ng/g lipides) était inférieure à celle du PBDE 47 (0.18 ng/g lipides) à la fin du premier trimestre alors qu'elle lui est supérieure aux autres temps de grossesse.

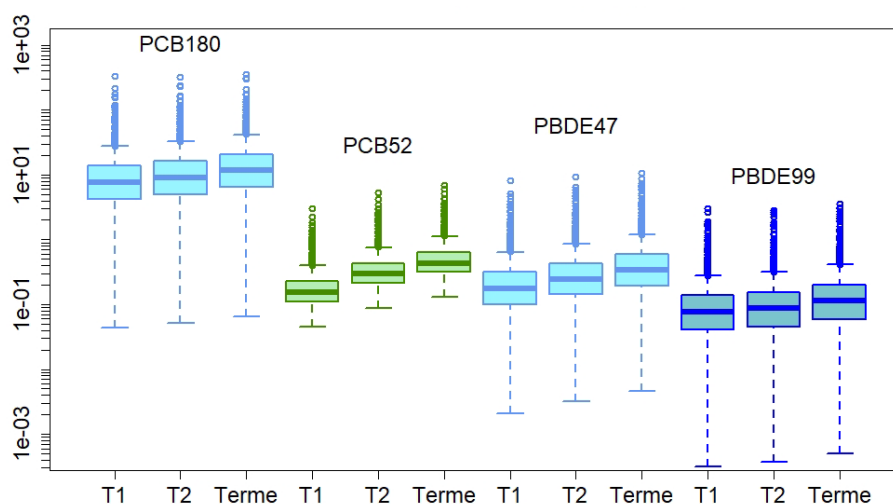


Figure VI-10 : Concentrations plasmatiques fœtales simulées à la fin des trois trimestres de grossesse en PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99.

Les concentrations sont ajustées sur les teneurs en lipides circulants à terme (Needham et al., 2011).

Enfin, la charge corporelle simulée à la naissance pour chaque composé (Figure VI-11) renseigne sur les niveaux de quantités de matières en contaminant qui peuvent être attendu à la fin de la grossesse chez l'enfant à naître. Ce classement des substances est similaire au classement basé sur les concentrations plasmatiques fœtales à terme.

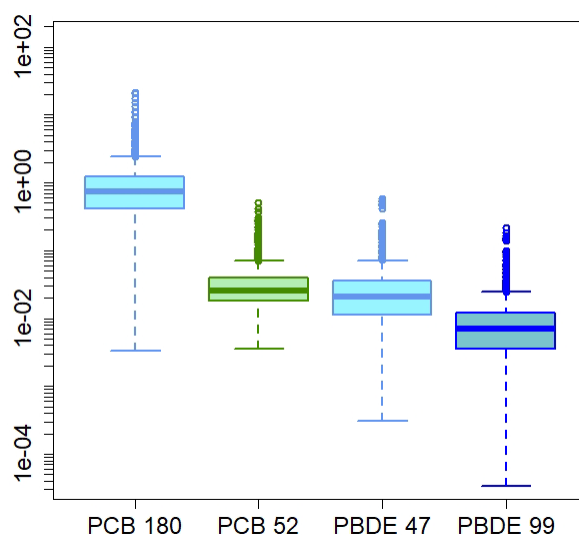


Figure VI-11 : Charge corporelle fœtale simulée à terme exprimée en µg pour le PCB 180, PCB 52, PBDE 47 et PBDE 99.

Discussion

Dans ce travail, nous avons présenté une méthodologie pour simuler des indicateurs d'expositions internes fœtaux par modélisation pPBPK à partir de concentrations maternelles mesurées lors d'études de biosurveillance. Elle a été mise en œuvre pour une série de quatre composés persistants : le PCB 180, le PCB 52, le PBDE 47 et le PBDE 99. La modélisation pPBPK présente l'avantage de pouvoir simuler des indicateurs qui ne sont pas accessibles par la mesure directe. Mais cet avantage reste indissociable du fait de ne pas pouvoir évaluer directement la qualité des prédictions du modèle pour ces indicateurs. Dans le meilleur des cas, la fiabilité des prédictions d'un indicateur sanguin fœtal pourra être évaluée à terme *via* la comparaison des prédictions avec des concentrations mesurées dans le sang veineux de cordon ombilical. Or, aucune donnée fœtale n'étaient disponibles pour la cohorte *Elfe* (Dereumeaux et al., 2016).

La confiance dans les prédictions des indicateurs fœtaux a dû être construite de manière indirecte. Elle s'est appuyée sur l'évaluation de la qualité de prédiction d'autres variables du modèle pour lesquelles les données étaient disponibles dans la même étude (*i.e.*, les quartiles des concentrations plasmatiques maternelles) et dans d'autres études (*i.e.*, les ratios de concentrations plasmatiques F/M). Pour les composés persistants, la valeur d'un ratio de concentrations plasmatiques F/M est supposée représenter l'importance du passage transplacentaire indépendamment des niveaux de concentrations mesurées chez la femme enceinte. Bien que pour certaines substances une grande variabilité inter-ratios ait été observée entre différentes études (Aylward et al., 2014), la capacité d'un modèle à pouvoir les prédire augmente nécessairement le degré de confiance dans les prédictions des concentrations fœtales. De plus, la paramétrisation des modèles de passage suivant différentes approches offre l'opportunité de sélectionner celle qui fournit la meilleure qualité de prédictions de ces ratios. Enfin, la prise en compte de l'évolution de divers processus physiologiques maternels et fœtaux en fonction de l'âge gestationnel, notamment certains liés au passage transplacentaire (ex : diminution de l'épaisseur de membrane, augmentation de surface d'échange), est un élément supplémentaire pour s'assurer d'un indice de confiance acceptable.

Dans cette étude, la confiance dans les prédictions des indicateurs fœtaux est jugée acceptable sur la base des critères énoncés. En effet, les mesures de statistiques descriptives (*i.e.*, premier et troisièmes quartiles) résumant les concentrations maternelles de la cohorte *Elfe* sont fidèlement approchées par les simulations correspondantes du modèle pPBPK (*i.e.*, les erreurs relatives sont comprises dans un intervalle [-25%, +25%]). Néanmoins, les simulations des

95ème percentiles par le modèle ne présentaient pas la même qualité de prédiction. Ceci peut être dû à une prise en compte non optimale de la variabilité interindividuelle par les distributions choisies. Par ailleurs, un modèle de passage transplacentaire a pu être sélectionné selon la méthodologie mise en place pour chaque substance d'intérêt.

La modélisation pPBPK offre également l'avantage d'être transposable à différentes périodes de grossesse. Dans la première partie de cette analyse (*i.e.*, Étape 1), les ratios de concentrations plasmatiques F/M simulés sont adaptés aux temps de prélèvements des concentrations maternelles (*i.e.*, premier et second trimestres ou à terme). Dans la seconde (*i.e.*, Étape 2), le modèle a également permis de simuler des indicateurs internes fœtaux à la fin de chaque trimestre de grossesse. Cette transposabilité offre l'opportunité d'estimer en première approximation des indicateurs fœtaux à des périodes de sensibilité particulières. Néanmoins, une grande incertitude persiste sur leur validité prédictive compte tenu du manque d'informations quantitatives sur le passage transplacentaire au premier et deuxième trimestres de grossesse ainsi que sur le métabolisme placentaire et fœtal des xénobiotiques (ex : hydroxylation en OH-PCB et OH-PBDE). A l'avenir, de telles prédictions pourront permettre une meilleure compréhension de la survenue d'un événement toxique pour le fœtus à travers l'étude des relations entre les niveaux d'expositions internes et les mécanismes d'actions des substances.

Étant donné le nombre important de substances auxquelles les populations sont exposées, plusieurs travaux scientifiques ont cherché à les classer par ordre d'exposition dans une optique de priorisation d'évaluation des risques (Paini et al., 2019; Tonnelier et al., 2012). Cette logique peut être transposée aux expositions prénatales. Dans notre travail, le classement des substances sur la base d'indicateurs d'exposition simulés est variable. Par exemple, le classement des substances basé sur l'exposition cumulative médiane (*i.e.*, AUC) dans le cerveau fœtal est différent de celui basé sur les concentrations médianes plasmatiques maternelles accessibles par la mesure directe. Puisque les PCB et PBDE sont suspectés d'exercer des effets neurodéveloppementaux, cette différence de classement démontre de l'intérêt de disposer d'un indicateur d'exposition adapté à la question posée. Ainsi, utiliser des concentrations maternelles comme indicateurs d'exposition fœtale pourrait conduire à une mauvaise classification du risque entre les substances. Aussi, les simulations aux différents temps de grossesse mettent en évidence que la classification des substances peut être variable en fonction de la période de grossesse. Cette observation s'avère importante quand on sait que certaines toxicités ne

s'expriment que si l'exposition à la substance concernée a lieu durant certaines fenêtres de sensibilité.

Le travail présenté dans ce chapitre a pour objectif d'illustrer l'utilisation du modèle pPBPK. Diverses améliorations méritent d'être abordées. D'abord, puisque le modèle n'est pas « vie entière », les paramètres physiologiques qui ont été utilisés pour simuler les concentrations plasmatiques pendant 30 ans sont des paramètres d'une femme adulte non-enceinte. De plus, la charge chimique à la naissance a été supposée négligeable. Par ailleurs, nous n'avons pas intégré de distribution sur la dose journalière externe dans les simulations Monte-Carlo de l'étape de sélection des modèles. De la même manière, dans la seconde étape de cette analyse, l'estimation de la dose journalière maternelle a été conduite en calibrant le modèle sur les niveaux médians de concentrations plasmatiques estimés pour chaque substance à partir des données *Elfe*. Dans le cadre d'une étude où l'on disposerait des données non agrégées ainsi que d'informations générales plus complètes (ex : sur la physiologie, la parité, les précédents allaitements, le mode de vie *etc.*) cette estimation pourrait être améliorée et individualisable par dosimétrie inverse. Cela permettrait de réduire en partie les incertitudes sur les concentrations maternelles prédites notamment. L'apport de ces informations seraient également bénéfique pour les simulations *forward* afin qu'elles puissent être individualisées (Brochot et al., 2019). La classification individuelle des niveaux de concentrations en biomarqueurs serait variable entre les individus et cette variation inter-individuelle pourrait alors être estimée.

Parmi les doses journalières externes tirés de la littérature, seule celle du PCB 180 tient compte des restrictions de fabrication et d'utilisation de la substance. Elle a été construite à l'aide d'un modèle PBPK par dosimétrie inverse pour des femmes italiennes (Ulaszewska et al., 2012). Afin de correspondre le mieux aux conditions des femmes *Elfe* qui ont accouché en 2011, nous avons choisi la dose dont la valeur a été calculée pour une femme qui a eu 30 ans en 2010. Concernant le PCB 52, sa dose d'exposition externe a été construite comme une fraction de 10% de la dose journalière en PCB 180 sur la base du rapport de leurs niveaux de concentrations dans plusieurs études de biosurveillance. Cette hypothèse est plausible si l'on considère que les deux substances ont un volume de distribution équivalent. L'estimation de ces derniers par le modèle pPBPK donne des valeurs proches puisque les coefficients de partage sang:tissu du PCB 180 et du PCB 52 sont équivalents. Toutefois l'erreur relative de presque 500 % calculée à partir des concentrations maternelles mesurées dans *Elfe* semble indiquer une surestimation de la dose journalière par cette approche. Enfin, concernant les PBDE, nous avons utilisé des doses journalières estimées par reconstruction des consommations alimentaires de la population

néerlandaise (Bakker et al., 2008). Bien que la consommation en aliments gras d'origine animale soit importante dans cette population (ex : poisson, lait), les niveaux de concentrations plasmatiques maternelles simulés par le modèle pPBPK étaient inférieurs aux niveaux mesurés dans les études de biosurveillance (Tableau A5). Cependant, ces niveaux étaient globalement proches des niveaux mesurés dans la cohorte *Elfe*.

Pour les quatre composés d'intérêt, les concentrations maternelles mesurées dans les études de biosurveillance étaient variables. Mais étant donné que les profils d'exposition aux PCB et aux PBDE peuvent différer entre les pays concernés, la comparaison des résultats n'est pas simple. Les ratios de concentrations plasmatiques F/M étaient quant à eux moins variables entre les différentes études, ce qui était attendu au regard que l'exposition interne fœtale est dépendante de son équivalent maternel. Toutefois, cette variabilité inter-ratio reste importante et est plus prononcée pour les PBDE que pour les PCB (tout en gardant à l'esprit qu'un nombre plus important d'études est disponible dans la littérature pour les PBDE). Par exemple le PBDE 99 présente un FMc égal à 5.76 chez Kang et al. (2010) alors que celui de Bi et al. (2006) n'est seulement que de 1.25. Aylward et al. (2014) retranscrit une étendue similaire de variation des ratios pour ce composé. Une étude suggère que ces variations interindividuelles sont liées à des facteurs endogènes et exogènes (ex : anthropométriques, socio-économiques et de santé maternelle) pouvant influencer le fonctionnement du placenta (Patayová et al., 2013). Malgré tout, à la différence des polluants non-persistants pour lesquels travailler à partir de ratios de concentrations est difficile en l'absence de conditions d'état d'équilibre, nous considérons ici les ratios de concentrations F/M comme des marqueurs de l'efficacité du passage transplacentaire.

Dans cette analyse, les ratios utilisés dans l'Étape 1 ne se limitent pas aux ratios médians calculés par les auteurs des études sur la base de paires mère-fœtus (FMs). Cependant, afin d'étendre le nombre d'études utilisées tout en approximant un tel appariement nous avons uniquement sélectionné les études pour lesquelles le nombre de mères et de fœtus était identique. Nous avons calculé un ratio des valeurs centrales (médiane, moyenne) des concentrations plasmatiques maternelles et fœtales pour chacune d'entre-elles (FMc). Certaines études présentaient donc à la fois un FMc et un FMs (Tableau VI-5). Dans de nombreux cas, qu'ils s'agissent de concentrations ajustées sur les teneurs en lipides circulants ou non, les FMc calculés à partir des moyennes étaient plus proches des FMs que ceux calculés à partir des médianes (Chen et al., 2013; Covaci et al., 2002; Foster et al., 2011; Lopes et al., 2014; Park et al., 2007; Terry et al., 2017). Finalement, la sélection du modèle de passage transplacentaire

basé sur les FMs ou les FMc conduit au même résultat. Toutefois, mis à part pour le PCB 180, les FMs sont moins variables entre eux que les FMc (Figure A1). Il est cependant difficile de les comparer car ils ne sont pas en nombre égal dans cette analyse. Aussi, les ratios appariés à partir desquels les FMs sont calculés peuvent présenter une grande fluctuation inter-paires. C'est notamment le cas pour le PBDE 99 dans l'étude de Chen et al. (2013) dans laquelle la médiane des ratios est égal à 1.48 avec des valeurs minimale et maximale respectivement de 0.82 et 9.41. Ces écarts peuvent à nouveau être liés à des caractéristiques individuelles ou bien à des limites analytiques des études.

La majorité des mesures de composés persistants issues des études de biosurveillance sont données sous la forme de concentrations ajustées sur les lipides circulants. Cette standardisation permet la comparaison entre des échantillons individuels et entre des mesures effectuées sur des matrices ayant des teneurs en lipides différentes Jakobsson et al. (2012). Bien qu'il soit difficile de la mettre en place sur des échantillons de petit volume, les concentrations en lipides plasmatiques peuvent être déterminées par méthode gravimétrique (Vizcaino et al., 2014). De nombreuses études utilisent une méthode enzymatique alternative pour mesurer le S-cholestérol et les S-triglycérides (Morello-Frosch et al., 2016) sans mesurer les S-phospholipides. Dans ce cas, les teneurs en lipides totaux sont calculés en faisant une estimation des concentrations en phospholipides par l'intermédiaire d'équations qui n'ont pas été validées pour la femme enceinte ou le plasma de sang de cordon (Jakobsson et al., 2012). Cependant, il est rare dans les articles que les auteurs indiquent directement les valeurs des concentrations en lipides des matrices biologiques prélevées. Parfois, ils donnent le pourcentage de la teneur en lipide d'une matrice sans toutefois fournir une valeur de concentration de référence (Kim et al., 2012). Pourtant l'intégration ou non d'une valeur de concentration en lipides spécifique d'une étude peut avoir un fort impact sur les ratios F/M simulés. Par exemple, les figures 2A et 2B montrent que les ratios simulés par les différents modèles varient fortement suivant qu'on utilise les valeurs de concentrations lipidiques de Jaraczewska et al. (2006) ou de Soechitram et al., (2004). De plus, les concentrations en lipides circulants maternel et fœtal varient en fonction de l'âge gestationnel. Par exemple lors du dernier trimestre de grossesse, une hyperlipidémie maternelle (de triglycérides majoritairement) consécutive d'une activité lipolytique intensifiée au niveau du tissu adipeux ainsi qu'une augmentation des transferts lipidiques vers le fœtus interviennent pour subvenir aux besoins accrus en lipides du fœtus pour sa croissance (Foster et al., 2011; Herrera et al., 2006; Jakobsson et al., 2012). Dans notre analyse, à chaque fois que les concentrations en lipides n'étaient pas fournis dans les études, nous avons utilisé les valeurs

de Needham et al., (2011). Cependant, celles-ci ont été calculés à terme et ne sont pas adaptés aux ratios construits à partir des mesures maternelles du premier trimestre (ex : figure A1C en comparaison de la figure 5C). Par ailleurs, nous n'avons pas intégré de variabilité interindividuelle sur les concentrations lipidique maternelle ou fœtale dans notre modèle. Verner et al. (2008) fournit une distribution de valeurs observé chez la mère. Du fait que la distribution en phospholipides est plus importante dans le plasma fœtal (Jakobsson et al., 2012), cette distribution ne pourrait pas être intégrée dans le modèle pour tenir compte de la variabilité interindividuelle au niveau du fœtus.

Conclusion

Le modèle pPBPK utilisé est capable de simuler, à partir de concentrations plasmatiques maternelles, des indicateurs internes fœtaux de différentes natures (*i.e.*, charge corporelle, *AUC*, concentration), pour des parties distinctes du fœtus (*i.e.*, dans le compartiment sanguin ou les organes) ainsi qu'à plusieurs temps de grossesse. Le classement des substances basé sur des indicateurs d'exposition simulés s'est révélé être variable entre la mère et le fœtus à terme, comme entre le premier et les deux autres trimestres dans le plasma fœtal, démontrant ainsi l'importance de disposer d'indicateurs d'exposition interne adéquats. Cette approche pourra être appliquée à de nouvelles substances persistantes (ex : composés organochlorés et perfluorés) pour lesquelles des données de passage mesurées sur systèmes *in vitro* et *ex vivo* sont disponibles dans la littérature scientifique (Kummu et al., 2015; Yin et al., 2020). Ce travail peut également s'appuyer sur des données provenant d'autres types de matrices biologiques tel que le placenta (Vizcaino et al., 2014). Enfin, cette approche pourra être mise œuvre dans l'étude de l'exposome périnatal. Par exemple, le sous modèle fœtal pourrait être étendu à la petite enfance afin de rendre compte du continuum des expositions d'un même individu durant les premières années de vie.

Bibliographie

Adamou, T.Y., Riva, M., Muckle, G., Laouan-Sidi, E.A., and Ayotte, P. (2018). Socio-economic inequalities in blood mercury (Hg) and serum polychlorinated biphenyl (PCB) concentrations among pregnant Inuit women from Nunavik, Canada. *Can J Public Health* 109, 671–683.

Anses (2017a). Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des polybromés. Tome 3.

Anses (2017b). Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des substances de la famille des polybromés (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail).

Antignac, J.-P., Cariou, R., Zalko, D., Berrebi, A., Cravedi, J.-P., Maume, D., Marchand, P., Monteau, F., Riu, A., Andre, F., et al. (2009). Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants: Determination of tri- to deca-polybromodiphenylethers (PBDE) in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Environmental Pollution* 157, 164–173.

Aoki, Y. (2001). Polychlorinated Biphenyls, Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins, and Polychlorinated Dibenzofurans as Endocrine Disrupters—What We Have Learned from Yusho Disease. *Environmental Research* 86, 2–11.

ATSDR (2000). Toxicological profile for Polychlorinated Biphenyls (PCBs). (Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.: Agency for Toxic Substances and Disease Registry).

Aylward, L.L., Hays, S.M., Kirman, C.R., Marchitti, S.A., Kenneke, J.F., English, C., Mattison, D.R., and Becker, R.A. (2014). Relationships of Chemical Concentrations in Maternal and Cord Blood: A Review of Available Data. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 17, 175–203.

Bakker, M.I., de Winter-Sorkina, R., de Mul, A., Boon, P.E., van Donkersgoed, G., van Klaveren, J.D., Baumann, B.A., Hijman, W.C., van Leeuwen, S.P.J., de Boer, J., et al. (2008). Dietary intake and risk evaluation of polybrominated diphenyl ethers in The Netherlands. *Molecular Nutrition & Food Research* 52, 204–216.

Barr, D.B., Bishop, A., and Needham, L.L. (2007). Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. *Reproductive Toxicology* 23, 260–266.

Beaudouin, R., Micallef, S., and Brochot, C. (2010). A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 57, 103–116.

Berezhkovskiy, L.M. (2004). Volume of Distribution at Steady State for a Linear Pharmacokinetic System with Peripheral Elimination. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 93, 1628–1640.

Bernal, J. (2005). Thyroid Hormones and Brain Development. In *Vitamins & Hormones*, (Academic Press), pp. 95–122.

Bi, X., Qu, W., Sheng, G., Zhang, W., Mai, B., Chen, D., Yu, L., and Fu, J. (2006). Polybrominated diphenyl ethers in South China maternal and fetal blood and breast milk. *Environmental Pollution* 144, 1024–1030.

Brochot, C., Casas, M., Manzano-Salgado, C., Zeman, F.A., Schettgen, T., Vrijheid, M., and Bois, F.Y. (2019). Prediction of maternal and foetal exposures to perfluoroalkyl compounds in a Spanish birth cohort using toxicokinetic modelling. *Toxicology and Applied Pharmacology* 379, 114640.

Carreira, S.C., Cartwright, L., Mathiesen, L., Knudsen, L.E., and Saunders, M. (2011). Studying placental transfer of highly purified non-dioxin-like PCBs in two models of the placental barrier. *Placenta* 32, 283–291.

Chao, H.-R., Shy, C.-G., Wang, S.-L., Chih-Cheng Chen, S., Koh, T.-W., Chen, F.-A., Chang-Chien, G.-P., and Tsou, T.-C. (2010). Impact of non-occupational exposure to polybrominated diphenyl ethers on menstruation characteristics of reproductive-age females. *Environment International* 36, 728–735.

Chen, A., Chung, E., DeFranco, E.A., Pinney, S.M., and Dietrich, K.N. (2011). Serum PBDEs and age at menarche in adolescent girls: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Environ Res* 111, 831–837.

Chen, A., Park, J.-S., Linderholm, L., Rhee, A., Petreas, M., DeFranco, E.A., Dietrich, K.N., and Ho, S.-M. (2013). Hydroxylated polybrominated diphenyl ethers in paired maternal and cord sera. *Environ Sci Technol* 47, 3902–3908.

Chen, Y.C., Yu, M.L., Rogan, W.J., Gladen, B.C., and Hsu, C.C. (1994). A 6-year follow-up of behavior and activity disorders in the Taiwan Yu-cheng children. *Am J Public Health* 84, 415–421.

Choi, S., Kim, H., Kim, S., Choi, G., Kim, S., Park, J., Shim, S., Lee, I., Kim, S., Moon, H.-B., et al. (2018). Current status of organochlorine pesticides (OCPs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) exposure among mothers and their babies of Korea-CHECK cohort study. *Science of The Total Environment* 618, 674–681.

Codaccioni, M., and Brochot, C. (2021). Assessing the impacts on fetal dosimetry of the modelling of the placental transfers of xenobiotics in a pregnancy physiologically based pharmacokinetic model. *TAAP*. Volume 409, 2020, 115318, ISSN 0041-008X, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115318>.

Covaci, A., Jorens, Ph., Jacquemyn, Y., and Schepens, P. (2002). Distribution of PCBs and organochlorine pesticides in umbilical cord and maternal serum. *Science of The Total Environment* 298, 45–53.

Cripps, D.J., Gocmen, A., and Peters, H.A. (1980). Porphyria Turcica: Twenty Years After Hexachlorobenzene Intoxication. *Archives of Dermatology* 116, 46–50.

Dereumeaux, C., Saoudi, A., Pecheux, M., Berat, B., de Crouy-Chanel, P., Zaros, C., Brunel, S., Delamaire, C., le Tertre, A., Lefranc, A., et al. (2016). Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environment International* 97, 56–67.

Domingo, J.L. (2004). Human exposure to polybrominated diphenyl ethers through the diet. *Journal of Chromatography A* 1054, 321–326.

Dunn, R.L., Huwe, J.K., and Carey, G.B. (2010). Biomonitoring polybrominated diphenyl ethers in human milk as a function of environment, dietary intake, and demographics in New Hampshire. *Chemosphere* 80, 1175–1182.

EFSA (2011). Scientific Opinion on Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in Food.

Emond, C., Raymer, J.H., Studabaker, W.B., Garner, C.E., and Birnbaum, L.S. (2010). A physiologically based pharmacokinetic model for developmental exposure to BDE-47 in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 242, 290–298.

Eskenazi, B., Chevrier, J., Rauch, S.A., Kogut, K., Harley, K.G., Johnson, C., Trujillo, C., Sjödin, A., and Bradman, A. (2013). In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 121, 257–262.

Falck, A.J., Mooney, S., Kapoor, S.S., White, K.M.R., Bearer, C., and El Metwally, D. (2015). Developmental Exposure to Environmental Toxicants. *Pediatric Clinics of North America* 62, 1173–1197.

Fisher, M., Arbuckle, T.E., Liang, C.L., LeBlanc, A., Gaudreau, E., Foster, W.G., Haines, D., Davis, K., and Fraser, W.D. (2016). Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study. *Environmental Health* 15, 59.

Foster, W.G., Gregorovich, S., Morrison, K.M., Atkinson, S.A., Kubwabo, C., Stewart, B., and Teo, K. (2011). Human maternal and umbilical cord blood concentrations of polybrominated diphenyl ethers. *Chemosphere* 84, 1301–1309.

Frederiksen, M., Thomsen, C., Frøshaug, M., Vorkamp, K., Thomsen, M., Becher, G., and Knudsen, L.E. (2010a). Polybrominated diphenyl ethers in paired samples of maternal and umbilical cord blood plasma and associations with house dust in a Danish cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 213, 233–242.

Frederiksen, M., Vorkamp, K., Mathiesen, L., Mose, T., and Knudsen, L.E. (2010b). Placental transfer of the polybrominated diphenyl ethers BDE-47, BDE-99 and BDE-209 in a human placenta perfusion system: an experimental study. *Environ Health* 9, 32–32.

Gómara, B., Herrero, L., Ramos, J.J., Mateo, J.R., Fernández, M.A., García, J.F., and González, M.J. (2007). Distribution of Polybrominated Diphenyl Ethers in Human Umbilical Cord Serum, Paternal Serum, Maternal Serum, Placentas, and Breast Milk from Madrid Population, Spain. *Environ. Sci. Technol.* 41, 6961–6968.

Govarts Eva, Nieuwenhuijsen Mark, Schoeters Greet, Ballester Ferran, Bloemen Karolien, de Boer Michiel, Chevrier Cécile, Eggesbø Merete, Guxens Mònica, Krämer Ursula, et al. (2012). Birth Weight and Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): A Meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environmental Health Perspectives* 120, 162–170.

- Guvenius, D.M., Aronsson, A., Ekman-Ordeberg, G., Bergman, A., and Norén, K. (2003). Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenyls, and pentachlorophenol. *Environmental Health Perspectives* 111, 1235–1241.
- Haug, L.S., Sakhi, A.K., Cequier, E., Casas, M., Maitre, L., Basagana, X., Andrusaityte, S., Chalkiadaki, G., Chatzi, L., Coen, M., et al. (2018). In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environment International* 121, 751–763.
- Herbstman, J.B., Sjödin, A., Kurzon, M., Lederman, S.A., Jones, R.S., Rauh, V., Needham, L.L., Tang, D., Niedzwiecki, M., Wang, R.Y., et al. (2010). Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 118, 712–719.
- Herrera, E., Amusquivar, E., López-Soldado, I., and Ortega, H. (2006). Maternal Lipid Metabolism and Placental Lipid Transfer. *Hormone Research in Paediatrics* 65(suppl 3), 59–64.
- Hites, R.A. (2004). Polybrominated Diphenyl Ethers in the Environment and in People: A Meta-Analysis of Concentrations. *Environ. Sci. Technol.* 38, 945–956.
- Ineris (2014). Portail substances chimiques : PCB 126 (3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl).
- INRS (2007). Fiche toxicologique synthétique n° 194 : Biphényles chlorés.
- Inserm (2011). Reproduction et environnement - Expertise collective (Institut national de la santé et de la recherche médicale).
- Jacobson, J.L., and Jacobson, S.W. (1996). Intellectual Impairment in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls in Utero. *N Engl J Med* 335, 783–789.
- Jakobsson, K., Fång, J., Athanasiadou, M., Rignell-Hydbom, A., and Bergman, Å. (2012). Polybrominated diphenyl ethers in maternal serum, umbilical cord serum, colostrum and mature breast milk. Insights from a pilot study and the literature. *Environment International* 47, 121–130.
- Jaraczewska, K., Lulek, J., Covaci, A., Voorspoels, S., Kaluba-Skotarczak, A., Drews, K., and Schepens, P. (2006). Distribution of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, maternal serum and milk from Wielkopolska region, Poland. *Science of The Total Environment* 372, 20–31.
- Jeong, Y., Lee, S., Kim, S., Park, J., Kim, H.-J., Choi, G., Choi, S., Kim, S., Kim, S.Y., Kim, S., et al. (2018). Placental transfer of persistent organic pollutants and feasibility using the placenta as a non-invasive biomonitoring matrix. *Science of The Total Environment* 612, 1498–1505.
- Kang, C.S., Lee, J.-H., Kim, S.-K., Lee, K.-T., Lee, J.S., Park, P.S., Yun, S.H., Kannan, K., Yoo, Y.W., Ha, J.Y., et al. (2010). Polybrominated diphenyl ethers and synthetic musks in umbilical cord Serum, maternal serum, and breast milk from Seoul, South Korea. *Chemosphere* 80, 116–122.

Kawashiro, Y., Fukata, H., Omori-Inoue, M., Kubonoya, K., JOTAKI, T., Takigam, H., Sakai, S., and Mori, C. (2008). Perinatal Exposure to Brominated Flame Retardants and Polychlorinated Biphenyls in Japan. *Endocrine Journal* 55, 1071–1084.

Kim, S., Park, J., Kim, H.-J., Lee, J.J., Choi, G., Choi, S., Kim, S., Kim, S.Y., Moon, H.-B., Kim, S., et al. (2015). Association between Several Persistent Organic Pollutants and Thyroid Hormone Levels in Cord Blood Serum and Bloodspot of the Newborn Infants of Korea. *PLoS One* 10, e0125213–e0125213.

Kim, T.H., Bang, D.Y., Lim, H.J., Jin Won, A., Ahn, M.Y., Patra, N., Chung, K.K., Kwack, S.J., Park, K.L., Han, S.Y., et al. (2012). Comparisons of polybrominated diphenyl ethers levels in paired South Korean cord blood, maternal blood, and breast milk samples. *Chemosphere* 87, 97–104.

Kim, Y.R., Harden, F.A., Toms, L.-M.L., and Norman, R.E. (2014). Health consequences of exposure to brominated flame retardants: A systematic review. *Chemosphere* 106, 1–19.

Kummu, M., Sieppi, E., Koponen, J., Laatio, L., Vähäkangas, K., Kiviranta, H., Rautio, A., and Myllynen, P. (2015). Organic anion transporter 4 (OAT 4) modifies placental transfer of perfluorinated alkyl acids PFOS and PFOA in human placental ex vivo perfusion system. *Placenta* 36, 1185–1191.

Labunska, I., Harrad, S., Wang, M., Santillo, D., and Johnston, P. (2014). Human Dietary Exposure to PBDEs Around E-Waste Recycling Sites in Eastern China. *Environ. Sci. Technol.* 48, 5555–5564.

Lallas, P.L. (2001). The Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. *American Journal of International Law* 95, 692–708.

Lam, J., Lanphear, B.P., Bellinger, D., Axelrad, D.A., McPartland, J., Sutton, P., Davidson, L., Daniels, N., Sen, S., and Woodruff, T.J. (2017). Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environ Health Perspect* 125, 086001–086001.

Lancz, K., Murínová, L., Patayová, H., Drobná, B., Wimmerová, S., Šovčíková, E., Kováč, J., Farkašová, D., Hertz-Picciotto, I., Jusko, T.A., et al. (2015). Ratio of cord to maternal serum PCB concentrations in relation to their congener-specific physicochemical properties. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 218, 91–98.

Li, L.-X., Chen, L., Meng, X.-Z., Chen, B.-H., Chen, S.-Q., Zhao, Y., Zhao, L.-F., Liang, Y., and Zhang, Y.-H. (2013). Exposure levels of environmental endocrine disruptors in mother-newborn pairs in China and their placental transfer characteristics. *PLoS One* 8, e62526–e62526.

Lopes, B., Arrebola, J.P., Serafim, A., Company, R., Rosa, J., and Olea, N. (2014). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) concentrations in maternal and umbilical cord serum in a human cohort from South Portugal. *Chemosphere* 114, 291–302.

Martin, O.V., Evans, R.M., Faust, M., and Kortenkamp, A. (2017). A Human Mixture Risk Assessment for Neurodevelopmental Toxicity Associated with Polybrominated Diphenyl Ethers Used as Flame Retardants. *Environ Health Perspect* 125, 087016–087016.

- Mazdai, A., Dodder, N.G., Abernathy, M.P., Hites, R.A., and Bigsby, R.M. (2003). Polybrominated diphenyl ethers in maternal and fetal blood samples. *Environ Health Perspect* 111, 1249–1252.
- Meijer, L., Weiss, J., van Velzen, M., Brouwer, A., Bergman, Å., and Sauer, P.J.J. (2008). Serum Concentrations of Neutral and Phenolic Organohalogenes in Pregnant Women and Some of Their Infants in The Netherlands. *Environ. Sci. Technol.* 42, 3428–3433.
- Morello-Frosch, R., Cushing, L.J., Jesdale, B.M., Schwartz, J.M., Guo, W., Guo, T., Wang, M., Harwani, S., Petropoulou, S.-S.E., Duong, W., et al. (2016). Environmental Chemicals in an Urban Population of Pregnant Women and Their Newborns from San Francisco. *Environ Sci Technol* 50, 12464–12472.
- Myllynen, P., Pasanen, M., and Pelkonen, O. (2005). Human placenta: a human organ for developmental toxicology research and biomonitoring. *Placenta* 26, 361–371.
- Nakamura, T., Nakai, K., Matsumura, T., Suzuki, S., Saito, Y., and Satoh, H. (2008). Determination of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, maternal blood and cord blood from residents of Tohoku, Japan. *Science of The Total Environment* 394, 39–51.
- Needham, L.L., Grandjean, P., Heinzow, B., Jørgensen, P.J., Nielsen, F., Patterson, D.G., Sjödin, A., Turner, W.E., and Weihe, P. (2011). Partition of Environmental Chemicals between Maternal and Fetal Blood and Tissues. *Environ. Sci. Technol.* 45, 1121–1126.
- Paini, A., Leonard, J.A., Joossens, E., Bessems, J.G.M., Desalegn, A., Dorne, J.L., Gosling, J.P., Heringa, M.B., Klaric, M., Kliment, T., et al. (2019). Next generation physiologically based kinetic (NG-PBK) models in support of regulatory decision making. *Comput Toxicol* 9, 61–72.
- Park, J.-S., Linderholm, L., Charles, M.J., Athanasiadou, M., Petrik, J., Kocan, A., Drobná, B., Trnovec, T., Bergman, A., and Hertz-Picciotto, I. (2007). Polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites (OH-PCBS) in pregnant women from eastern Slovakia. *Environ Health Perspect* 115, 20–27.
- Patayová, H., Wimmerová, S., Lancz, K., Palkovičová, L., Drobná, B., Fabišiková, A., Kováč, J., Hertz-Picciotto, I., Jusko, T.A., and Trnovec, T. (2013). Anthropometric, socioeconomic, and maternal health determinants of placental transfer of organochlorine compounds. *Environ Sci Pollut Res Int* 20, 8557–8566.
- Porpora, M.G., Lucchini, R., Abballe, A., Ingelido, A.M., Valentini, S., Fuggetta, E., Cardi, V., Ticino, A., Marra, V., Fulgenzi, A.R., et al. (2013). Placental transfer of persistent organic pollutants: a preliminary study on mother-newborn pairs. *Int J Environ Res Public Health* 10, 699–711.
- Ribas-Fitó, N., Sala, M., Kogevinas, M., and Sunyer, J. (2001). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 55, 537–546.
- Ritter, R., Scheringer, M., MacLeod, M., Moeckel, C., Jones, K.C., and Hungerbühler, K. (2011). Intrinsic human elimination half-lives of polychlorinated biphenyls derived from the

temporal evolution of cross-sectional biomonitoring data from the United Kingdom. *Environ Health Perspect* 119, 225–231.

Roth, N., and Wilks, M.F. (2014). Neurodevelopmental and neurobehavioural effects of polybrominated and perfluorinated chemicals: A systematic review of the epidemiological literature using a quality assessment scheme. *Toxicology Letters* 230, 271–281.

Sagiv, S.K., Kogut, K., Gaspar, F.W., Gunier, R.B., Harley, K.G., Parra, K., Villaseñor, D., Bradman, A., Holland, N., and Eskenazi, B. (2015). Prenatal and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and attention and executive function at 9-12 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 52, 151–161.

Schantz, S.L., Gasior, D.M., Polverejan, E., McCaffrey, R.J., Sweeney, A.M., Humphrey, H.E., and Gardiner, J.C. (2001). Impairments of memory and learning in older adults exposed to polychlorinated biphenyls via consumption of Great Lakes fish. *Environ Health Perspect* 109, 605–611.

Sipes, N.S., Wambaugh, J.F., Pearce, R., Auerbach, S.S., Wetmore, B.A., Hsieh, J.-H., Shapiro, A.J., Svoboda, D., DeVito, M.J., and Ferguson, S.S. (2017). An Intuitive Approach for Predicting Potential Human Health Risk with the Tox21 10k Library. *Environ. Sci. Technol.* 51, 10786–10796.

Soechitram, S.D., Athanasiadou, M., Hovander, L., Bergman, A., and Sauer, P.J.J. (2004). Fetal Exposure to PCBs and Their Hydroxylated Metabolites in a Dutch Cohort. *Environmental Health Perspectives* 112, 1208–1212.

Stewart Paul W., Lonky Edward, Reihman Jacqueline, Pagano James, Gump Brooks B., and Darvill Thomas (2008). The Relationship between Prenatal PCB Exposure and Intelligence (IQ) in 9-Year-Old Children. *Environmental Health Perspectives* 116, 1416–1422.

Terry, P., Towers, C.V., Liu, L.-Y., Peverly, A.A., Chen, J., and Salamova, A. (2017). Polybrominated diphenyl ethers (flame retardants) in mother-infant pairs in the Southeastern U.S. *Null* 27, 205–214.

Tonnelier, A., Coecke, S., and Zaldívar, J.-M. (2012). Screening of chemicals for human bioaccumulative potential with a physiologically based toxicokinetic model. *Arch Toxicol* 86, 393–403.

Trudel, D., Scheringer, M., von Goetz, N., and Hungerbühler, K. (2011). Total Consumer Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers in North America and Europe. *Environ. Sci. Technol.* 45, 2391–2397.

Ulaszewska, M.M., Ciffroy, P., Tahraoui, F., Zeman, F.A., Capri, E., and Brochot, C. (2012). Interpreting PCB levels in breast milk using a physiologically based pharmacokinetic model to reconstruct the dynamic exposure of Italian women. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 22, 601–609.

Verner, M.-A., Charbonneau, M., López-Carrillo, L., and Haddad, S. (2008). Physiologically based pharmacokinetic modeling of persistent organic pollutants for lifetime exposure assessment: a new tool in breast cancer epidemiologic studies. *Environ Health Perspect* 116, 886–892.

Vizcaino, E., Grimalt, J.O., Fernández-Somoano, A., and Tardon, A. (2014). Transport of persistent organic pollutants across the human placenta. *Environment International* 65, 107–115.

WHO (2010). Persistent organic pollutants: impact on child health (World Health Organization).

Yin, S., Zhang, J., Guo, F., Poma, G., Covaci, A., and Liu, W. (2020). Transplacental transfer mechanism of organochlorine pesticides: An in vitro transcellular transport study. *Environment International* 135, 105402.

Yu, Y., Wang, M., Zhang, K., Yang, D., Zhong, Y., An, J., Lei, B., and Zhang, X. (2017). The transepithelial transport mechanism of polybrominated diphenyl ethers in human intestine determined using a Caco-2 cell monolayer. *Environmental Research* 154, 93–100.

Yun, Y.E., Cotton, C.A., and Edginton, A.N. (2014). Development of a decision tree to classify the most accurate tissue-specific tissue to plasma partition coefficient algorithm for a given compound. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 41, 1–14.

Zhang, Z., and Unadkat, J.D. (2017). Verification of a Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Passive Placental Permeability Drugs. *Drug Metabolism and Disposition* 45, dmd.116.073957.

VII. Discussion générale et perspectives

Les modèles pPBPK sont utilisés depuis plus de 30 ans en toxicologie et en évaluation des risques développementaux et de la reproduction. Plusieurs publications ont fait une revue des différents types d'applications de ces modèles (Corley et al., 2003; Krishnan, 2018; Krishnan and Chebekoue, 2017). De manière non exhaustive, ils ont servi, entre-autre, à l'appui d'expérimentations animales afin de calculer des doses d'administration (Faber et al., 2006), à comparer divers profils temps-concentrations entre la mère et le fœtus pour une série de polluants (Gentry et al., 2003), à étudier le transfert de la charge corporelle maternelle en composés persistants vers le fœtus (Beaudouin et al., 2010), à mettre en relation des estimations de doses internes avec des données épidémiologiques d'effets développementaux (Krishnan and Chebekoue, 2017; Mattison and Sandler, 1994; Partosch et al., 2015; Verner et al., 2015), ou encore ils ont été couplés avec des modèles de réponse biologique (Lumen et al., 2013).

Le transfert placentaire entre la mère et le fœtus est un déterminant essentiel de l'exposition prénatale. Dans cette thèse, la revue de l'intégration du passage transplacentaire dans les modèles pPBPK a permis de mettre en lumière la grande hétérogénéité des structures et des données de paramétrisation utilisées. Cette revue a servi de base au développement du modèle pPBPK (présenté dans le chapitre IV), notamment grâce à l'identification d'approches récentes sur l'utilisation de données non animales pour estimer les paramètres de passage transplacentaire (Dallmann et al., 2017b; De Sousa Mendes et al., 2016; Zhang et al., 2017). Enfin, notre modèle pPBPK a permis de prédire des expositions internes fœtales à partir de données de biosurveillance après sélection d'un modèle de passage adapté à chaque composé.

Dans cette partie, nous allons dans un premier temps discuter de la qualité prédictive du modèle pour les substances persistantes et non persistantes. Puis nous détaillerons les limites générales de celui-ci. Dans une troisième partie, nous aborderons de nouvelles pistes d'application possibles pour le modèle. Enfin, nous discuterons des points clés en vue d'une nouvelle mise en œuvre de celui-ci pour prédire des concentrations internes fœtales pour de nouvelles substances.

Fiabilité des prédictions du modèle pPBPK

Le modèle pPBPK a été développé en vue de prédire des indicateurs internes fœtaux à la fois pour des substances persistantes et non-persistantes. Notre travail s'est articulé en deux parties en fonction de la nature de celles-ci. Nous discutons ici de la fiabilité des prédictions du modèle dans ce type d'application.

Dans un premier temps, la fiabilité des prédictions du modèle pPBPK a été évaluée sur un jeu de dix substances thérapeutiques non-persistantes (chapitre V). En effet, sans informations portant sur les caractéristiques de l'exposition (*i.e.*, l'instant où elle débute, sa durée, le délai entre l'administration et le prélèvement, l'uniformité des expositions, la dose *etc.*), il n'aurait pas été possible d'évaluer correctement la fiabilité des prédictions pour les modèles de passage transplacentaire. Or ces informations ne sont pas disponibles pour les contaminants environnementaux. Bien que l'accès aux données pharmacocinétiques fœtales reste également un défi en pharmacologie clinique (Dupont, 2019), les études utilisées pour évaluer le modèle pPBPK présentent des profils pharmacocinétiques observés dans le plasma fœtal et le plasma maternel pour les dix composés. Les performances prédictives de la dosimétrie fœtale des quatre modèles de passage ont été jugées variables suivant les modèles et les substances, empêchant d'identifier un modèle prédictif de référence. Toutefois, au regard des limites portant sur les données fœtales (*i.e.*, le caractère individuel de chaque prélèvement ainsi que la couverture partielle du profil pharmacocinétique pour certains composés), les performances prédictives globales ont été jugées acceptables dans le cadre d'une application générique (Cohen Hubal et al., 2019). Aussi, la confiance attribuée à ces prédictions est renforcée par le fait que le modèle pPBPK ait été évalué sur dix substances dont les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques sont variables (*i.e.*, en termes de distribution, de métabolisme et d'élimination). Enfin, le modèle est capable de reproduire fidèlement à la fois la pharmacocinétique chez la femme non-enceinte et chez la femme enceinte des substances d'intérêt, indiquant une bonne prise en compte des processus pharmacocinétiques liés à la grossesse par le modèle. Toutefois, il convient également de rappeler que l'utilisation de données pharmacologiques permet d'évaluer les prédictions du modèle pPBPK sur une gamme de concentrations plasmatiques de l'ordre du mg/L, tandis que les contaminants environnementaux sont généralement mesurés à des niveaux internes beaucoup plus faibles (*i.e.*, de l'ordre du µg/mL). A cet ordre de grandeur, les processus pharmacocinétiques s'effectuent généralement à des taux directement proportionnels aux concentrations (Bois, 1997). Puisque notre modèle ne comprend qu'un paramétrage linéaire des processus pharmacocinétiques (*i.e.*, il ne peut pas tenir compte d'un phénomène de saturation au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'élimination des substances), une transposition vers des niveaux de concentrations environnementales semble raisonnable. Cependant, il convient d'être vigilant et de s'assurer que la littérature ne mentionne pas l'existence d'une saturation sur l'un des processus pour un xénobiotique donné. Si tel était le

cas, notre modèle pourrait toutefois être adapté à condition de modifier les équations mathématiques régissant le processus saturable.

Nous avons aussi évalué les modèles de passage pour quatre composés persistants (chapitre VI). Nous avons sélectionné le modèle le plus adéquat pour chaque composé sur la base des prédictions de ratios de concentrations plasmatiques fœtus/mères à terme tirés d'études de biosurveillance. Les résultats ont permis de sélectionner trois modèles de passage pour les quatre substances étudiées. La confiance dans la prédiction des ratios pour les modèles choisis était renforcée par le fait que les étendues des simulations de Monte-Carlo montraient une certaine cohérence avec les variabilités des ratios observées (ex : PCB 52, PBDE 99). Cette étape permet aussi d'évaluer l'hypothèse mécanistique caractérisant le passage transplacentaire d'une substance. Par exemple sur la base de nos résultats, il semble que la cinétique de passage du PCB 52 soit limitée par la perfusion sanguine du placenta tandis que celles des autres substances semblent basées sur une limitation par la diffusion. Par ailleurs, la confiance attribuée aux prédictions du modèle pPBPK est renforcée par le fait qu'il reproduise fidèlement pour trois composés l'étendue des variations (*i.e.*, 25 et 75 percentiles) des concentrations plasmatiques observées chez les femmes enceintes de la cohorte *Elfe*. Enfin, l'étape de sélection d'un modèle de passage met en avant la capacité adaptative de notre modèle pPBPK, puisqu'en fonction du modèle choisi, la nature des données utilisées pour paramétrer le passage sera différente.

Limites du modèle

Nous avons brièvement évoqué à la fin du *contexte scientifique* le fait que l'exposition prénatale aux substances chimiques est dépendante d'un grand nombre de paramètres maternels et fœtaux (Figure II-15). Bien que les modèles pPBPK soient adaptés pour prendre en compte de nombreux processus, ils restent dépendants de l'information scientifique disponible. A ce titre, des incertitudes persistent sur les processus régissant les expositions prénatales. Par exemple, même si les modèles pPBPK les plus récents intègrent les variations d'activités en fonction de l'âge gestationnel pour une série d'enzymes impliquées dans le métabolisme maternel, l'information reste manquante pour de nombreuses enzymes de phase II (ex : sulfotransférase, alcool déshydrogénase ou glutathion S-transférase) (Dallmann et al., 2018). Cette section présente ces manques ainsi que des pistes d'améliorations possibles pour leur prise en compte dans la modélisation pPBPK.

Amélioration mécanistique pour le passage précoce

Notre revue bibliographique a présenté les structures utilisées dans les modèles pPBPK pour décrire le passage transplacentaire. Nos simulations ont montré que ces structures influencent le temps nécessaire à la concentration fœtale pour parvenir à un état d'équilibre après une administration maternelle. Cette influence était liée aux nombres de constantes impliquées dans le transfert entre les sangs maternel et fœtal. Notre revue a aussi permis de montrer que les structures utilisées dans les modèles pPBPK ne tenaient pas compte de la limitation de la perfusion sanguine au niveau de la chambre intervillieuse avant la 12^{ème} semaine de gestation. Pourtant celle-ci pourrait potentiellement limiter le passage d'un xénobiotique en début de grossesse. Les simulations réalisées pour l'évaluation du modèle (chapitre IV) sur des périodes précoces de gestation (*i.e.*, avant la 12^{ème} semaine de gestation) ont d'ailleurs montré qu'un modèle calibré avec une diffusion lente (*i.e.*, le modèle de passage diffusion limité basé sur une équation semi-empirique) était plus prédictif d'un ratio de concentrations que les autres modèles testés.

A la fin de la revue, nous avons présenté une structure placentaire originale afin de tenir compte des différentes phases de perfusion sanguine maternelle (*i.e.*, avant et après la 12^{ème} semaine de gestation). Celle-ci se base sur l'alternance du nombre de constantes de transfert intégrées dans la structure entre les deux phases. Plus particulièrement, une constante de transfert limite le passage des xénobiotiques entre le sous-compartiment placentaire maternel et le sous compartiment de l'espace intervillieux uniquement durant la première des deux phases. Par la suite, nous avons testé l'intégration de cette structure au sein du modèle pPBPK développé dans le chapitre V. Bien que nous ayons testé une paramétrisation simple de la constante intégrée uniquement durant la première phase (*i.e.*, 5% du flux sanguin afférent au placenta maternel), nous n'avons constaté aucun impact sur les concentrations plasmatiques fœtales simulées. D'autre part, aucune source de données n'a pu être identifiée comme potentiellement informative sur le transfert entre le sang maternel et l'espace intervillieux lacunaire du début de grossesse. Malgré l'impossibilité actuelle d'intégrer ce type de structure placentaire, notre modèle pPBPK tient compte de l'évolution de la surface et de l'épaisseur de la membrane d'échange entre le fœtus et la mère en fonction de l'âge gestationnel.

Modélisation d'autres voies de passage

Le liquide amniotique est essentiel au bon développement fœtal. Celui-ci joue un rôle de protection physique évident mais assure également d'autres fonctions telles qu'une action bactériostatique (Schlievert et al., 1977). Le fœtus baigne dans ce liquide qui est lui-même

contenu dans un sac amniotique. Ce dernier est séparé du placenta par une membrane, l'amnios, qui n'est pas vascularisé chez l'humain (Bourne, 1966) à l'inverse de certaines espèces telles que le mouton (Brace et al., 1992).

L'évolution du volume de liquide amniotique au cours de la grossesse est connue et sa mise en équation permet de l'intégrer aisément dans un modèle pPBPK (Dallmann et al., 2017a). La quantité de liquide amniotique est la résultante des échanges d'eau entre la mère, le fœtus et le placenta (Dupont, 2019). Son osmolarité et sa composition électrolytique en début de grossesse suggère qu'il serait un dialysat du sérum maternel à travers le placenta et/ou du sérum fœtal à travers la peau non kératinisée (Beall et al., 2007). Puis à mesure que la grossesse avance, les urines fœtales hypotoniques deviennent la principale source de production de celui-ci (Underwood et al., 2005). Après la kératinisation de la peau fœtale (aux environs de la 20^{ème} semaine de gestation), plusieurs types d'échanges ont lieu entre le fœtus et le liquide amniotique. Comme évoqué ci-dessus, le fœtus urine dans cet environnement. Le débit de filtration glomérulaire a été estimé égal à 0.35 ± 0.22 mL/min à la 28^{ème} semaine de gestation puis à 2.24 ± 1.58 mL/min à terme (Arant, 1978). Les autres processus impliqués sont l'excrétion pulmonaire, l'ingestion fœtale et le passage intramembranaire qui ont été respectivement estimés égaux à 60-100, 200-250 mL/kg/jour, et 200-500 mL/jour (Underwood et al., 2005). Enfin, il existe également un passage par diffusion bidirectionnelle entre le liquide amniotique et le sang maternel à travers le placenta (Seeds, 1980).

En cas de mesures de concentrations internes en polluant obtenues par amniocentèse (Bradman et al., 2003; Chen et al., 2011; Foster et al., 2000), il serait possible d'ajouter un compartiment dans le modèle pPBPK comptant pour le liquide amniotique. Certains modèles pPBPK ont déjà tenu compte des échanges entre le sang fœtal et le liquide amniotique (De Sousa Mendes et al., 2017; Schalkwijk et al., 2018) ou entre « le reste du corps » fœtal et le liquide amniotique (Loccisano et al., 2013; Verner et al., 2015). De Sousa Mendes et al. (2017) se sont basés sur des données physiologiques publiées (*i.e.*, non spécifiques aux substances) pour implémenter des valeurs aux paramètres d'élimination par les sécrétions pulmonaires (k_L), d'échange intramembranaire (k_{INT}) et d'absorption orale fœtale depuis le liquide amniotique (k_{SW}) (Underwood et al., 2005). D'autre part, les mêmes auteurs ont calibré un paramètre d'excrétion rénale fœtale suivant le rapport des débits de filtration glomérulaire entre le fœtus (Arant, 1978) et la mère. Depuis, une nouvelle équation décrivant la filtration glomérulaire fœtale en fonction de l'âge gestationnel a été publiée et pourra être utilisée pour affiner cette approche (Zhang and Unadkat, 2017). Schalkwijk et al. (2018) ont estimé des vitesses de

transfert « relativement lentes en comparaison de la clairance placentaire » de façon à atteindre une concentration à l'état d'équilibre dans le liquide amniotique recensée dans la littérature pour la substance d'intérêt. Les autres publications utilisent des valeurs d'échanges qui ont été estimées chez le rongeur (Loccisano et al., 2013; Verner et al., 2015). D'après une analyse de sensibilité conduite sur trois substances, De Sousa Mendes et al. (2017) ont suggéré que bien que les échanges entre le liquide amniotique et le fœtus influençaient grandement les concentrations simulées dans le liquide amniotique, ils avaient peu d'influence sur les concentrations fœtales simulées. Schalkwijk et al. (2018) sont arrivés aux mêmes conclusions après une analyse de sensibilité similaire. Ces observations, en plus de la variabilité interindividuelle et de l'incertitude sur les paramètres physiologiques d'échanges entre le fœtus et le liquide amniotique, amènent à conclure qu'actuellement la fiabilité des prédictions des concentrations dans le liquide amniotique n'est pas encore assez fine dans l'optique d'utiliser les concentrations mesurées dans cette matrice accessible comme substituts aux concentrations internes prénatales.

Placenta

Des travaux ont montré la présence de protéines de transport actif et d'enzymes du métabolisme de phases I et II au niveau du tissu placentaire (Syme et al., 2004). En considérant la taille d'un placenta humain et l'abondance des enzymes placentaires en comparaison de celles hépatiques, leur impact sur les processus pharmacocinétiques qui dérivent de l'activité de ces protéines semble mineur sur l'exposition interne maternelle aux xénobiotiques (Bouazza et al., 2019; Saghir et al., 2012). A l'inverse, ils peuvent être déterminants concernant les expositions prénatales à condition qu'ils soient d'un ordre de grandeur comparable à la clairance de diffusion placentaire (Zhang and Unadkat, 2017).

Plusieurs types de transporteurs d'influx et d'efflux sont présents au niveau des membranes cellulaires impliquées dans le passage transplacentaire (*i.e.*, cytotrophoblaste, couche cellulaire syncytiotrophoblastique ou cellules endothéliales). Ils sont à la fois localisés à la surface apicale (*i.e.*, au contact du sang maternel) comme à la surface basolatérale (*i.e.*, en direction du sang fœtal) des cellules. En particulier, des protéines d'efflux appartenant à la superfamille des ATP-binding cassette (*i.e.*, les transporteurs ABC) ont été identifiées à la surface apicale (Unadkat et al., 2004), telles que la P-glycoprotéine (P-gp ou ABCB1) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP ou ABCG2), comme à la surface basolatérale, telle que la protéine de résistance multidrogues 1 (MRP1 ou ABCC1) (Bouazza et al., 2019). Parmi les différents transporteurs d'influx existants, ceux appartenant aux familles des transporteurs de cations organiques (*i.e.*,

les transporteurs OCT) et des transporteurs d'anions organiques (*i.e.*, les transporteurs OAT) ont été observés dans le placenta (Daud et al., 2017). L'abondance de ces transporteurs varient en fonction du temps de grossesse (Myllynen and Vähäkangas, 2013). Des équipes de recherche se sont notamment appuyées sur la quantification d'ARN messager par RT-PCR quantitative pour caractériser ces variations entre différentes périodes de grossesse (Berveiller et al., 2015; Imperio et al., 2019). Toutefois, l'abondance de l'ARN messager ne correspond pas toujours à l'abondance des protéines et ne peut donc pas être utilisée pour la modélisation pPBPK (Anoshchenko et al., 2020). D'autre part, des données d'abondance des protéines placentaires mesurées par Western blot (Gil et al., 2005; Mathias et al., 2005) sont semi-quantitatives et ne peuvent pas être utilisées pour comparer l'abondance de plusieurs transporteurs sans la disponibilité de standards protéiques (Anoshchenko et al., 2020).

De la même manière que pour les transporteurs placentaires, l'abondance des enzymes du métabolisme placentaire varient en fonction de l'âge gestationnel (Saghir et al., 2012). Des approches basées sur la détection d'ARN messager laissent supposer qu'une plus grande variété existe au premier trimestre plutôt qu'à terme concernant les isoformes d'enzymes appartenant aux familles de cytochromes P450 (Hakkola et al., 1996, 1997). La présence d'enzymes de phase II a également été démontrée dans le tissu placentaire au premier trimestre comme à terme (Collier et al., 2002; Syme et al., 2004).

Notre revue présente des modèles pPBPK tenant compte des mécanismes de transport actif ou de métabolisme placentaire. Dans le premier cas, les modèles ont été majoritairement développés pour les ions iodure et perchlorate et utilisent des données d'activité des transporteurs d'origine animale ou extra-placentaire. D'autre part, les modèles pPBPK intégrant un métabolisme placentaire n'utilisent pas non plus de données d'activité enzymatique spécifiques au placenta. Le modèle pPBPK que nous avons développé ne tient pas compte des processus de transport actif et de métabolisme intervenant au niveau placentaire. Comme pour la majorité des modèles de passage, mis à part celui s'appuyant sur une équation semi-empirique, les valeurs de transfert estimées étaient apparentes puisqu'elles combinaient implicitement tous les processus discutés. Une meilleure compréhension mécanistique permettrait la déconvolution de ces phénomènes et aiderait ainsi à l'extrapolation à des périodes de grossesse plus précoces mais aussi à d'autres composés (Dallmann et al., 2018). Très récemment, Anoshchenko et al. (2020) ont publié des données d'abondance déterminées par une méthode protéomique quantitative ciblée pour une série de transporteurs placentaires (ex : P-gp, BCRP, OCT3 *etc.*) en fonction de l'âge gestationnel. Bien que les auteurs aient fait

l'hypothèse que les transporteurs quantifiés soient uniquement présents à la surface membranaire syncytiotrophoblastique (*i.e.*, ni dans le cytosol, ni dans un autre type cellulaire), ces données pourraient être intégrées dans un modèle pPBPK.

Fœtus

Un nombre important de processus susceptibles d'avoir un impact sur la dosimétrie prénatale survient durant le développement fœtal. Le modèle pPBPK développé intègre un certain nombre d'entre-eux tels que les dynamiques d'évolution des volumes des organes ou des flux sanguins aux organes, de l'hématocrite fœtale ou encore des concentrations en protéines plasmatiques fœtales en fonction du temps de grossesse. Depuis nos travaux, de nouvelles informations quantitatives sur les paramètres anatomiques et physiologiques fœtaux sont disponibles dans la littérature afin d'améliorer la structure et la paramétrisation du sous-modèle fœtal notamment concernant les compositions tissulaires (Abduljalil et al., 2018, 2019).

Au même titre que pour la mère, l'activité des enzymes du métabolisme de phase I et II et des transporteurs dans les tissus fœtaux est supposée critique pour les expositions internes prénatales. A ce jour, les données d'abondance de qualité suffisante pour être intégrées dans un modèle pPBPK sont rarement disponibles dans la littérature. Il a pourtant été montré que l'ontogénie de certaines enzymes du métabolisme démarre dès la vie *in utero* (Saghir et al., 2012). De plus, comme chez l'adulte, des enzymes du métabolisme ont été détectées à l'échelle extra-hépatique. Par exemple les ARN messagers de monooxygénases flaviniques ont été détectés dans le cerveau, les reins et les poumons (Dolphin et al., 1996).

Lorsque les informations concernant l'activité et l'abondance d'une enzyme comptant pour une voie métabolique fœtale sont disponibles, celles-ci pourraient être intégrées dans un modèle pPBPK. Zhang and Unadkat. (2017) ont par exemple intégré le métabolisme du midazolam au niveau du foie fœtal par la mise à l'échelle de paramètres michaeliens déterminés sur un système CYP3A7 recombinant (Barter et al., 2007, 2008). Des mesures de l'activité des enzymes du métabolisme fœtal sont également rapportées par rapport à une activité mesurée chez un adulte. Par exemple, l'activité du CYP 2C9 au niveau du foie fœtal au premier trimestre a été mesurée comme étant inférieure à 2% de son activité chez un adulte, tandis qu'elle augmentait jusqu'à 30% au dernier trimestre de grossesse (Bouazza et al., 2019). L'activité du CYP 2C19 à la huitième semaine de grossesse a quant à elle été mesurée égale à environ 15% de l'activité chez un adulte (Bouazza et al., 2019).

Le modèle pPBPK que nous avons développé n'intègre pas de métabolisme chez le fœtus. Cependant, il sera possible à l'avenir d'ajouter ce type de mécanismes à mesure que les données seront disponibles. Le modèle pourra intégrer des voies métaboliques hépatiques fœtales comme extra-hépatiques.

Perspectives en évaluation quantitative du risque

Extrapolation in vitro-in vivo

Plusieurs travaux ont évalué la toxicité développementale pour des familles de composés à partir de données *in vitro* en s'appuyant sur les capacités d'extrapolation *in vitro-in vivo* (approche *IVIVE*) des modèles pPBPK. Par exemple chez le rat et l'humain, Strikwold et al. (2013) ont calculé par dosimétrie inverse la dose externe maternelle de phénols nécessaire pour atteindre une dose d'effet toxique mesurée *in vitro*. De la même manière, Louisse et al. (2010) ont dérivé des courbes de dose-réponse pour la toxicité développementale à partir des pics plasmatiques prédits pour des métabolites de glycol-éthers. Enfin, Li et al. (2017) et Fragki et al. (2017) ont appliqué une approche similaire chez le rat, respectivement pour le tébuconazole et pour plusieurs familles de composés dont des métabolites primaires de phtalates. Cependant les auteurs n'ont pas intégré de passage transplacentaire dans leur modèle pPBPK et ont fait correspondre les concentrations internes fœtales aux concentrations plasmatiques maternelles. Fragki et al. (2017) ont justifié cette approximation par le fait qu'elle serait uniquement applicable dans le cas d'un taux de transfert placentaire élevé pour la substance considérée. Au-delà du fait qu'il devienne donc nécessaire d'évaluer le passage pour faire cette approximation (*i.e.*, information qui pourrait alors être intégrée au modèle pPBPK utilisé), les spécificités physiologiques fœtales peuvent potentiellement impacter la pharmacocinétique d'une substance dont le passage serait rapide. Par exemple, la fraction libre d'un composé dans le plasma fœtal dépendra des concentrations en protéines plasmatiques fœtales et non de celles dans le plasma maternel. Finalement, seuls les travaux de Strikwold et al. (2013) ont été complétés par l'intégration de données de perméabilités apparentes estimées sur système BeWo pour tenir compte du passage transplacentaire (Strikwold et al., 2017). Les auteurs utilisent l'antipyrine comme composé de référence. Le modèle pPBPK que nous avons développé permet d'être paramétré suivant différents types de données non-animales. Il pourrait donc être utile dans ce type d'approche pour estimer des concentrations plasmatiques fœtales qui sont plus adaptées que leurs équivalents maternels. De plus, sous l'hypothèse de Fragki et al. (2017) ou dans le cas où peu de données sont disponibles sur les substances, les modèles de passage

perfusion limité ou diffusion limité basé sur une équation semi-empirique peuvent être respectivement employés.

Pharmacocinétique à « haut-débit »

Si la toxicologie a subi une transition des méthodes animales vers l'utilisation d'approches *in vitro* quant à l'évaluation des risques des produits chimiques, elle connaît également une accélération de la production des données (Yoon et al., 2012). Il est désormais possible de produire à grande échelle de l'information sur l'activité biologique des substances par l'intermédiaire de programmes de criblage à haut débit. Par exemple, *ToxCast* est composé de plus de 800 tests *in vitro* (Sipes et al., 2017). À terme, l'objectif est de pouvoir prioriser les substances les unes par rapport aux autres vis-à-vis des risques encourus suite à une exposition. Après un tel criblage, les substances appartenant aux tranches de risque les plus élevées peuvent ensuite être évaluées selon des méthodes plus classiques. Plusieurs approches d'estimation des risques à haut-débit ont été proposées à cet égard. Par exemple, Wetmore et al. (2015) ont simulé des indicateurs de risque pour 163 composés basés sur le ratio de doses orales équivalentes aux doses *in vitro* qui provoquent un « hit » biologique avec des expositions externes prédites par un modèle probabiliste (Isaacs et al., 2014). Sipes et al. (2017) ont calculé les doses susceptibles de provoquer une interaction *in vivo* pour des milliers de substances sur la base d'un ratio de concentrations maximales avec une concentration d'activité semi-maximale (*i.e.*, AC_{50} dérivé de *ToxCast*). Dans ces deux exemples, les doses orales équivalentes et les concentrations maximales sont estimées par un modèle pharmacocinétique à haut-débit, respectivement selon une approche *IVIVE* et une approche de dosimétrie *forward*.

Le développement de notre modèle pPBPK s'est appuyé sur ce type de modèle à haut-débit. Nous sommes partis de la structure du modèle PBPK inclus dans le package *httk* du logiciel R (Pearce et al., 2017). Afin d'assurer une paramétrisation rapide des modèles, ce package comprend notamment une base de données de propriétés physicochimiques couvrant plus de 500 substances, une base de données physiologiques pour plusieurs espèces ainsi qu'un modèle pour calculer *in silico* des coefficients de partage (Schmitt, 2008). Il intègre également un échantillonneur Monte-Carlo qui offre la possibilité de faire des simulations à l'échelle populationnelle à partir des données anatomiques et anthropométriques du NHANES.

Le modèle pPBPK que nous avons développé est adapté pour une application de priorisation du risque consécutif à des expositions prénatales. En effet, il intègre *a priori* des valeurs de paramètres physiologiques pour une femme non-enceinte, mais aussi des équations qui

prennent en compte les changements physiologiques et d'activité enzymatiques pour la femme enceinte en fonction de l'âge de grossesse, et enfin des équations décrivant les évolutions anatomo-physiologiques fœtales. Le modèle pPBPK permet donc de faire des simulations de concentrations fœtales pour une série de substances dont la paramétrisation physicochimique pourrait être fournie par le package *httk* ou encore estimée par des outils QSPR publics (Zang et al., 2017) ou commerciaux tel que le logiciel ADMET Predictor®. L'intégration de quatre modèles de passage transplacentaire différents offre la possibilité au modélisateur de travailler sur des substances pour lesquelles aucune information sur les transferts placentaires ne serait disponible (*i.e.*, avec les modèles de passage perfusion limité et diffusion limité basé sur une équation semi-empirique). Pour autant, si des informations expérimentales étaient disponibles (*i.e.*, *in vitro* et *ex vivo*), le modélisateur disposerait alors d'un outil simple pour les intégrer. Les développeurs du package *httk* travaillent également sur un modèle PBPK de grossesse chez le rat et l'homme (Kapura et al., 2019). Même si celui-ci n'est pas encore présenté dans un article scientifique, une publication sous forme de poster mentionne son utilisation dans une application de criblage à haut-débit des risques fœtaux pour l'acide valproïque et 9 analogues (Chang et al., 2020). Dans cette application, des doses à risque tératogène *in vivo* sont estimées à partir des concentrations mesurées par le système *in vitro devTOX^{qp}*. Cette estimation est réalisée par une approche *IVIVE* selon différents modèles PBPK de grossesse chez le rat et l'humain (*i.e.*, dont celui développé pour *httk*). Les doses à risque tératogène *in vivo* estimées suivant les différents modèles sont ensuite comparées à des concentrations toxiques estimées *in vivo* chez le rat, et à des doses cliniques chez l'humain (*i.e.*, uniquement pour l'acide valproïque).

Prédiction d'indicateurs fœtaux à partir de données de biosurveillance

Les données de biosurveillance sont intrinsèquement liées aux processus ADME. La modélisation pharmacocinétique, et en particulier celle à base physiologique, est donc particulièrement utile à leur interprétation (Clewett et al., 2008). Les modèles PBPK ont été utilisés selon une approche de dosimétrie inverse pour reconstruire des distributions d'exposition externe correspondant aux concentrations mesurées de biomarqueurs dans une population.

Dans le cas où des valeurs guides d'exposition existent, les distributions reconstruites sont utiles pour caractériser le risque de la population sur laquelle l'étude de biosurveillance a été réalisée. Cette approche a, par exemple, été mise en œuvre pour les phtalates à partir de mesures urinaires chez la femme enceinte (Zeman et al., 2013). Une fois reconstruites, les doses externes

ont été comparées à des valeurs guides (*i.e.*, dose de référence, dose journalière admissible) du risque sur la reproduction et développement publiées pour certain de ces composés. La reconstruction de distributions de doses externes est également utile dans le cas où une relation entre les concentrations internes et les effets biologiques existe. Ce type de relation peut être basée sur des données épidémiologiques. Par exemple, Stern. (2005) a estimé, à l'échelle d'une population, les doses externes maternelles en méthyl-mercure correspondantes à un niveau de concentration dans le sang de cordon jugé à risque pour le fœtus (Clewell et al., 2008). Bien qu'il n'ait pas été développé spécifiquement pour ce type d'approche, le modèle pPBPK présenté dans cette thèse pourrait également servir à reconstruire des doses externes maternelles à partir de données de sang de cordon à terme. Il serait par exemple intéressant d'étudier si les distributions de doses maternelles reconstruites à partir d'un même niveau de concentrations fœtales sont variables en fonction du type de modèle de passage transplacentaire utilisé.

Le modèle pPBPK développé pourrait également être utilisé pour calculer des équivalents de biosurveillance fœtaux (et maternels) par dosimétrie *forward* à partir de valeurs guides du risque fœtal. Par exemple, la valeur de HBM-I (*i.e.*, la valeur guide de concentration interne en dessous de laquelle aucun effet néfaste pour la santé n'est attendu) calculée dans le sang maternel pour le risque neurodéveloppemental du retardateur de flamme HCBDD pourrait être affinée par le modèle pPBPK (Apel et al., 2017). Cependant, pour la plupart des substances chimiques détectées dans le sang, aucune donnée d'effets n'est disponible (CDC, 2005). C'est probablement encore plus le cas concernant les effets développementaux. Dans un tel cas, les données de biosurveillance restent utiles pour étudier les tendances temporelles d'exposition ou pour identifier des sous-populations grandement exposées (Clewell et al., 2008).

Parfois des données épidémiologiques existent mais amènent à des conclusions contradictoires. Ce genre de situation peut survenir en cas de mauvaise classification des expositions au sein des études épidémiologiques. Par exemple dans le cadre des effets développementaux, les concentrations maternelles mesurées durant la gestation ou les concentrations de sang de cordon mesurées à terme n'offrent pas la certitude d'être représentatives des expositions prénatales tout au long de la grossesse. Les modèles pPBPK sont alors utiles pour simuler des indicateurs de doses internes fœtaux (Brochot et al., 2019). Ce type d'approche peut se révéler utile pour réduire les incertitudes dans l'évaluation du risque (Verner et al., 2015). Cette thèse démontre la capacité du modèle pPBPK développé à simuler des indicateurs d'exposition internes adéquats d'un point de vue mécanistique (*i.e.*, prédiction de l'exposition maximale ou cumulative au site de toxicité) et temporel (*i.e.*, prédiction durant

une fenêtre de sensibilité), notamment à partir de données de biosurveillance. En effet, dans le chapitre VI, le classement des substances basé sur des indicateurs d'exposition simulés s'est révélé être variable entre la mère et le fœtus à terme, comme entre le premier et les deux autres trimestres dans le plasma fœtal. L'utilisation en épidémiologie environnementale de ce type d'indicateurs simulés des concentrations internes fœtales offre une alternative crédible (du moins à la naissance) pour affiner la classification du niveau de l'exposition fœtale aux xénobiotiques. La prise en compte de certains organes fœtaux par le modèle pPBPK offre également la possibilité de simuler des profils de concentrations au sein de ceux-ci, notamment si la toxicité étudiée est localisée dans un tissu cible (ex : un effet neurodéveloppemental).

Perspectives du modèle développé dans l'approche proposée au chapitre VI

Dans cette partie, nous allons discuter de la possibilité de prédire des indicateurs fœtaux à partir de données de biosurveillance pour d'autres composés persistants ainsi que pour des contaminants environnementaux à faible demi-vie d'élimination plasmatique. Trois axes principaux de discussion sont définis ici :

- La paramétrisation du modèle non liée au passage transplacentaire,
- La paramétrisation du modèle liée au passage transplacentaire,
- Les données de biosurveillance.

La paramétrisation du modèle non liée au passage transplacentaire

Notre stratégie initiale de paramétrisation du modèle pPBPK consistait à utiliser les valeurs de paramètres spécifiques aux substances incluses dans la base de données du package *httk*. Si une telle approche conviendrait à une application de criblage, nous avons constaté que les profils maternels n'étaient pas assez fidèlement reproduits pour évaluer la pertinence des quatre modèles de passage transplacentaire. Les profils plasmatiques fœtaux dépendant des profils maternels, il était nécessaire de prédire précisément les concentrations maternelles pour évaluer correctement les prédictions des différents modèles de passage. Dans le cas contraire, il aurait été impossible de s'assurer qu'une mauvaise prédiction des niveaux fœtaux n'était pas due à une mauvaise prédiction des niveaux maternels. Cette considération était moins limitante pour les substances persistantes puisque nous avons utilisé des ratios de concentrations plasmatiques dont on peut faire l'hypothèse raisonnable qu'ils soient peu dépendants du niveau de concentrations maternelles à l'état d'équilibre.

La base de données incluse dans *httk* peut être employée en première approche pour paramétrer le modèle pPBPK pour les paramètres spécifiques des substances (ex : fraction libre, clairance

métabolique). Certains paramètres ont été mesurés *in vitro*, d'autres prédits par modélisation QSPR, et certains fixés à des valeurs par défaut, comme le taux d'absorption ou la clairance rénale. Pour ces derniers, il pourrait être envisagé d'intégrer des modèles prédictifs (ex : Kunze et al. (2014) et Scotcher et al. (2016) pour la clairance rénale). Il est aussi possible de paramétrer le modèle avec d'autres modèles que ceux intégrés dans *httk* (ex : des modèles QSPR) ou directement des données issues d'expérimentations *in vitro* ou *in vivo* chez l'humain ou l'animal. Une extrapolation ou mise à l'échelle de ces données pourra être nécessaire avant leur utilisation dans le modèle selon leurs natures. Par exemple, il faudra tenir compte des différences entre les systèmes d'expérimentations (*in vitro* vs. *in vivo*), inter-espèces, ou inter-genre.

La paramétrisation du modèle pour le passage transplacentaire

La paramétrisation du passage transplacentaire est l'un des aspects critiques de ce travail.

L'utilisation du modèle de transfert limité par la perfusion placentaire ne nécessite aucun paramètre spécifique à la molécule et peut donc être directement appliqué en toutes circonstances. Le modèle de transfert limité par la diffusion et paramétré par une équation semi-empirique fait intervenir deux paramètres physicochimiques (*logMA* et *MW_{eff}*) qui peuvent être dérivés à partir d'autres paramètres physicochimiques classiquement mesurés (le *logP* et le *MW*). Ce modèle de passage peut donc vraisemblablement lui aussi être utilisé sans trop de difficultés. Il convient de préciser l'équation de régression servant à calculer le *logMA* d'une substance à partir d'un *logP* mesuré est incluse dans *httk* et a été construite sur la base de données de Schmitt (Schmitt, 2008) qui comprend principalement des médicaments de nature acides, basiques, neutres et multichargés (Yun et al., 2014).

Les deux autres modèles dépendent de mesures expérimentales. Les expériences de passage *in vitro* (ex : sur cellules CaCo-2, cellules BeWo b30) et *ex vivo* (modèle du cotylédon perfusé) sont toutes deux basées sur le principe d'un flux de transfert entre deux réservoirs à travers une barrière physique. Dans le premier cas, la barrière physiologique est mimée *in vitro*, quand l'autre méthode exploite directement le tissu placentaire. Dans les deux cas, ces expériences se basent sur des cinétiques de concentrations (ou de quantités) dans les réservoirs. Si dans la grande majorité des cas, les résultats des études de passage transmembranaire *in vitro* sont fournies sous la forme d'un paramètre de perméabilité apparente (certaines fournissent seulement des valeurs de flux maximaux), ce type de paramètre n'est pas déterminé dans les études utilisant un modèle de cotylédon perfusé puisque la taille de la surface d'échange n'est

pas connue (Carreira et al., 2011). Or les indices de clairance ou de transfert fournis dans ce genre d'étude ne sont pas utiles pour dériver un paramètre directement applicable dans un modèle pPBPK. De plus, lors de l'évaluation du modèle pPBPK (chapitre V), le modèle *ExV* n'a pu être mis en œuvre que pour quatre substances seulement car : soit aucune étude de passage sur cotylédon perfusé n'était disponible pour les substances appartenant au jeu de données, soit certaines informations étaient manquantes dans les articles (ex : pour la zidovudine, le volume des réservoirs étaient manquants (Collier et al., 2004)). Ainsi, il serait bénéfique que les résultats des études *ex vivo* soient rapportés sous la forme de perméabilités apparentes telles que celles fournies dans les études basées sur les systèmes *in vitro*, par exemple en déterminant une relation mathématique qui lierait le volume du cotylédon (mesurable) à la surface d'échange du système. Cela permettrait d'intégrer plus aisément ce genre d'information dans un modèle pPBPK. Enfin, les expériences *in vitro* et *ex vivo* peuvent être sujettes à une variabilité inter-laboratoire. Un moyen de la minimiser serait de considérer l'ensemble des études disponibles pour dériver une valeur de perméabilité (Zhang and Unadkat, 2017) et de retranscrire cette variabilité en distribution de probabilité. La prise en compte de celle-ci par le modèle pourrait permettre de comparer l'étendue des variations d'un ratio de concentrations simulé avec la variabilité naturellement observée.

En complément des études utilisées dans notre travail, des données de passage transplacentaire *in vitro* et *ex vivo* sont disponibles dans la littérature pour des composés persistants tels que les composés organochlorés (Yin et al., 2020) et les perfluorés (Kummu et al., 2015) ainsi que pour des substances non-persistantes telles que la cyperméthrine, le propiconazole ou le bitertanol (Mathiesen et al., 2020).

Les données de biosurveillance

La sélection d'un modèle de passage basée sur des données de biosurveillance a été réalisée pour des substances persistantes (chapitre VI). Globalement, l'extension de cette approche à d'autres substances de ce type serait donc limitée par la disponibilité de telles données dans la littérature. A cet effet, il est préférable d'utiliser des ratios calculés pour chaque paire mère-enfant. Toutefois, si ce genre de ratio n'est pas disponible, les ratios calculés à partir des valeurs centrales de concentrations plasmatiques fœtales et maternelles semblent fournir un niveau d'information suffisant pour faire la sélection d'un modèle. Ce postulat est à nuancer par le fait que nous avons respecté certains critères de sélections sur les études de biosurveillance afin d'approximer un appariement (*i.e.*, même nombre de mère et de fœtus dans les études choisies). Nous avons également identifié que les niveaux de concentrations en lipides circulants mesurés

chez les femmes enceintes et dans le sang de cordon étaient rarement fournis dans les études (ou ils étaient donnés sous la forme de pourcentages non exploitables). Or, l'ajustement des concentrations maternelles et fœtales par des teneurs en lipides spécifiques aux études peut améliorer la qualité de prédiction des ratios.

L'utilisation de données de biosurveillance est plus complexe pour évaluer les modèles de passage pour les substances non persistantes. La variabilité intra-individuelle observée sur des mesures urinaires (*i.e.*, une matrice biologique usuellement utilisée pour ce genre de composé) est généralement plus grande que la variabilité interindividuelle (Vernet, 2018). Ainsi, une unique mesure urinaire chez la femme enceinte ne représente pas l'exposition moyenne à un contaminant. Par extension, l'exposition prénatale devient difficilement estimable sur la simple base de ce type de mesure. Une nouvelle approche basée sur le cumul d'échantillons urinaires issus d'une même femme enceinte permet de résoudre le problème d'une variabilité intra-individuelle importante (Perrier et al., 2016; Vernet et al., 2019). Elle permet d'estimer une valeur représentative de l'exposition moyenne au cours de la fenêtre de temps nécessaire aux prélèvements répétés. Elle a par exemple été récemment utilisée pour estimer les niveaux d'imprégnations des enfants durant leur première année de vie pour une série de composés phénoliques (Rolland et al., 2020).

Malgré tout, un « *pooling* » de mesures n'est cependant pas possible à mettre en place pour le fœtus puisqu'il n'est pas éthiquement envisageable de faire des prélèvements répétés. Il faut donc envisager une stratégie différente. Certaines études de biosurveillance fournissent des mesures de concentrations internes de contaminants (ex : BPA, PBDE, PFAS) à partir de fœtus avortés (Cao et al., 2012; Mamsen et al., 2019; Zhao et al., 2013). Cependant, il semble difficile d'exploiter ces données sans informations précises sur les raisons ayant conduit à un avortement. En effet, il est impossible d'exclure qu'un état physiopathologique particulier, comme par exemple une mauvaise placentation, n'ait pas influencé le passage transplacentaire des xénobiotiques ou ne soit impliqué dans les raisons ayant conduit à un tel avortement. La stratégie d'utiliser une matrice de stockage fœtal semble ici plus appropriée. Le méconium (*i.e.*, excréments accumulés dans les intestins du fœtus et constituant les premières selles du nouveau-né) est une matrice d'imprégnation prometteuse puisqu'elle est représentative de l'exposition fœtale aux xénobiotiques depuis le troisième mois de grossesse jusqu'à la naissance (Berton et al., 2014). De nombreuses méthodes analytiques ont été développées pour quantifier divers contaminants ou leurs métabolites tels que des substances illicites (Pichini et al., 2003), des métaux-lourds (Ostrea et al., 2002) ou encore des pesticides (Meyer-Monath et al., 2015).

De plus, la collection du méconium à la naissance est facile et non invasive. Par ailleurs, d'autres matrices peuvent également être envisagées telles que les dents des enfants en bas-âge (Andra et al., 2015), les cheveux et les ongles des nouveau-nés (Alves et al., 2014; Appenzeller and Tsatsakis, 2012).

La stratégie d'évaluation du modèle de passage par de ratios reconstruits semble également possible à mettre en œuvre pour les contaminants non persistants. Les ratios seraient alors calculés à partir de concentrations mesurées dans des matrices biologiques de stockage maternelle et néonatale représentatives d'une exposition moyenne (*i.e.*, mélange des urines maternelles et méconium). Les cohortes mère-enfant (ou couple-enfant), telles que les cohortes MecoExpo ou Sepages, sont des outils adaptés pour générer ce type de donnée. Grâce à sa structure mécanistique, un modèle pPBPK, s'il intègre un sous-modèle fœtal, sera capable de simuler un ratio dont les matrices maternelle et fœtale sont de natures biologiques différentes. Même s'il s'agissait de données pharmacologiques (*i.e.*, où la posologie est connue), cette approche a déjà été utilisée pour évaluer les prédictions du modèle pPBPK à une période précoce de la grossesse à partir de fœtus avortés (*i.e.*, plasma maternel et corps entier du fœtus au chapitre V). Dans le cadre d'une potentielle future application pour les contaminants non persistants, notre modèle pPBPK devra être étendu pour intégrer les matrices maternelle et néonatale sur lesquelles seront réalisées les mesures. Si nécessaire, le modèle devra également être couplé avec un (ou des) modèle(s) comptant pour le(s) métabolite(s) mesuré(s). De plus, une réflexion sera à mener sur le paramétrage du transfert au cours de la grossesse vers la matrice fœtale choisie. Dans le cas du méconium, si le compartiment excréteur était le sang fœtal, on pourrait en première approximation calibrer le produit d'une perméabilité et de la surface d'échange intestinale fœtale à terme sur des concentrations mesurées. La valeur de perméabilité estimée pourrait ensuite être réutilisée dans le modèle afin de prédire de nouvelles concentrations. Seule la surface d'échange intestinale fœtale ferait alors varier le taux de transfert en fonction de l'âge gestationnel.

VIII. Conclusion

L'exposition maternelle à de multiples xénobiotiques implique leur présence dans les espaces biologiques internes maternels et fœtaux. Cependant, la relation entre les concentrations chez la mère et son fœtus n'est pas simple. Les modèles pPBPK visent à pallier cette difficulté mais restent dépendant des informations disponibles sur les processus physiologiques.

La description de ces derniers puis leur intégration dans les modèles permet de mieux comprendre la dosimétrie fœtale en fonction des concentrations sanguines maternelles. Améliorer la connaissance de ces expositions permet d'affiner l'estimation du risque développemental. Cette thèse s'inscrit dans cette démarche en apportant de nouveaux éléments sur la prise en compte du passage transplacentaire dans les modèles pPBPK.

Notre revue de la littérature portant sur la modélisation structurelle du passage transplacentaire dans les modèles pPBPK a permis d'identifier 12 structures parmi 50 modèles originaux. Des simulations effectuées à partir de celles-ci ont montré qu'elles correspondaient à 4 types de profils cinétiques liés au nombre de constantes de passage entre le sang maternel et le sang fœtal. Nous avons également passé en revue les sources de données permettant de renseigner quantitativement ces constantes.

A partir de ces informations, nous avons développé un modèle pPBPK intégrant quatre modèles de passage transplacentaire basés sur des données non animales. Ces derniers n'avaient pas d'impact sur la pharmacocinétique maternelle mais fournissaient des profils pharmacocinétiques différents chez le fœtus. L'évaluation de la fiabilité des prédictions de la dosimétrie fœtale suivant les quatre modèles a souligné qu'aucun d'entre eux ne donnaient la meilleure performance prédictive pour toutes les substances thérapeutiques testées. De plus, la comparaison des profils fœtaux simulés aux trois trimestres de grossesse a permis de mettre en évidence les différences de comportement des quatre modèles de transfert placentaire. L'un d'entre-eux différait des trois autres concernant les variations de profils d'exposition fœtale en fonction des trimestres de grossesse.

Notre modèle a ensuite été utilisé pour estimer les concentrations internes fœtales pour deux familles de composés persistants à partir de concentrations plasmatiques maternelles mesurées dans une étude de biosurveillance. La première étape de ce travail a consisté à sélectionner un modèle de passage adapté à chaque composé sur la base de la qualité de prédiction de ratios de concentrations fœtale sur maternelle à terme. Le classement des substances basé sur des

indicateurs d'exposition simulés sont variables entre la mère et le fœtus à terme, comme entre le premier et les deux autres trimestres dans le plasma fœtal.

En conclusion, ce travail souligne le potentiel de la modélisation pPBPK pour l'évaluation des expositions prénatales. Il démontre la capacité d'un modèle à simuler des indicateurs d'exposition interne adéquats d'un point de vue mécanistique (prédiction de l'exposition maximale ou cumulative au site de toxicité) et temporel (prédiction durant une fenêtre de sensibilité), notamment à partir de données de biosurveillance. Aussi, dans un contexte de fortes contraintes éthique et réglementaire, ce travail éclaire sur l'apport des méthodes alternatives dans la paramétrisation de processus clé de la dose interne fœtale tel que le passage transplacentaire.

Les apports développés dans cette thèse pourront être utilisés ultérieurement pour l'étude de l'exposome prénatal comme pour l'évaluation du risque de toxicité développementale d'une substance. A cet égard, les quatre modèles de transfert pourraient être envisagés en fonction du cadre d'utilisation et de la disponibilité de données ou de ressources pour éclairer leur paramétrisation.

IX. Bibliographie

Abass, K., Emelyanova, A., and Rautio, A. (2018). Temporal trends of contaminants in Arctic human populations. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 25, 28834–28850.

Abduljalil, K., Furness, P., Johnson, T.N., Rostami-Hodjegan, A., and Soltani, H. (2012). Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy. *Clin. Pharmacokinet.* 51, 365–396.

Abduljalil, K., Johnson, T.N., and Rostami-Hodjegan, A. (2018). Fetal Physiologically-Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on Fetal Biometry and Gross Composition. *Clin. Pharmacokinet.* 57, 1149–1171.

Abduljalil, K., Jamei, M., and Johnson, T.N. (2019). Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on the Growth and Composition of Fetal Organs. *Clin. Pharmacokinet.* 58, 235–262.

Achille, J., Braish, T., Codaccioni, M., Desqueyroux, H., Glorennec, P., Hanoune, B., Hulin, M., Mandin, C., Nicolas, M., Pourchet, M., et al. (2020). Conférence sur les environnements bâtis, naturels et sociaux 18-23 août 2019, Kaunas (Lituanie). *Environ Risque Sante* 19, 51–57.

Agier, L., Basagaña, X., Maitre, L., Granum, B., Bird, P.K., Casas, M., Oftedal, B., Wright, J., Andrusaityte, S., de Castro, M., et al. (2019). Early-life exposome and lung function in children in Europe: an analysis of data from the longitudinal, population-based HELIX cohort. *Lancet Planet. Health* 3, e81–e92.

Agier, L., Basagaña, X., Hernandez-Ferrer, C., Maitre, L., Tamayo Uria, I., Urquiza, J., Andrusaityte, S., Casas, M., de Castro, M., Cequier, E., et al. (2020). Association between the pregnancy exposome and fetal growth. *Int. J. Epidemiol.* 49, 572–586.

Agier Lydiane, Portengen Lützen, Chadeau-Hyam Marc, Basagaña Xavier, Giorgis-Allemand Lise, Siroux Valérie, Robinson Oliver, Vlaanderen Jelle, González Juan R., Nieuwenhuijsen Mark J., et al. (2016). A Systematic Comparison of Linear Regression–Based Statistical Methods to Assess Exposome–Health Associations. *Environ. Health Perspect.* 124, 1848–1856.

Agoram, B., Woltosz, W.S., and Bolger, M.B. (2001). Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. *Suppl. Oral Drug Absorpt. Renaiss.* 50, S41–S67.

Allegaert, K., van Mieghem, T., Verbesselt, R., de Hoon, J., Rayyan, M., Devlieger, R., Deprest, J., and Anderson, B.J. (2009). Cefazolin pharmacokinetics in maternal plasma and amniotic fluid during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 200, 170.e1-170.e7.

Allen, B.C., Covington, T.R., and Clewell, H.J. (1996). Investigation of the impact of pharmacokinetic variability and uncertainty on risks predicted with a pharmacokinetic model for chloroform. *Risk Assess. Issues Sensitive Hum. Popul.* 111, 289–303.

Alves, A., Kucharska, A., Erratico, C., Xu, F., Den Hond, E., Koppen, G., Vanermen, G., Covaci, A., and Voorspoels, S. (2014). Human biomonitoring of emerging pollutants through

non-invasive matrices: state of the art and future potential. *Anal. Bioanal. Chem.* **406**, 4063–4088.

Anderson, G.D. (2005). Pregnancy-Induced Changes in Pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* **44**, 989–1008.

Andra, S.S., Austin, C., Wright, R.O., and Arora, M. (2015). Reconstructing pre-natal and early childhood exposure to multi-class organic chemicals using teeth: Towards a retrospective temporal exposome. *Environ. Int.* **83**, 137–145.

Anoshchenko, O., Prasad, B., Neradugomma, N.K., Wang, J., Mao, Q., and Unadkat, J.D. (2020). Gestational Age-Dependent Abundance of Human Placental Transporters as Determined by Quantitative Targeted Proteomics. *Drug Metab. Dispos.* **48**, 735.

Anses (2013). Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine - Expertise Collective - Tome1 (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l’Alimentation, de l’Environnement et du Travail).

Anses (2016). Avis de l’Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail relatif à «la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens».

Antignac, J.-P., Cariou, R., Zalko, D., Berrebi, A., Cravedi, J.-P., Maume, D., Marchand, P., Monteau, F., Riu, A., Andre, F., et al. (2009). Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants: Determination of tri- to deca-polybromodiphenylethers (PBDE) in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Environ. Pollut.* **157**, 164–173.

Anzenbacher, P., and Anzenbacherová, E. (2001). Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* **58**, 737–747.

Apel, P., Angerer, J., Wilhelm, M., and Kolossa-Gehring, M. (2017). New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *Spec. Issue Hum. Biomonitoring 2016* **220**, 152–166.

Appenzeller, B.M.R., and Tsatsakis, A.M. (2012). Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: State of the art, critical review and future needs. *Adv. Biomonitoring Expo. Assess. Pestic. Persistent Org. Pollut.* **210**, 119–140.

Arant, B.S., Jr. (1978). Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J. Pediatr.* **92**, 705–712.

Arias-Pérez, R.D., Taborda, N.A., Gómez, D.M., Narvaez, J.F., Porras, J., and Hernandez, J.C. (2020). Inflammatory effects of particulate matter air pollution. *Environ. Sci. Pollut. Res.*

Aylward, L.L., Hays, S.M., Kirman, C.R., Marchitti, S.A., Kenneke, J.F., English, C., Mattison, D.R., and Becker, R.A. (2014). Relationships of Chemical Concentrations in Maternal and Cord Blood: A Review of Available Data. *J. Toxicol. Environ. Health Part B* **17**, 175–203.

Balicco, A., Bidondo, M.-L., Fillol, C., Gane, J., Oleko, A., Saoudi, A., and Zeghnoun (2019). Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. (Santé Publique France).

Barker, D.J.P., and Osmond, C. (1986). INFANT MORTALITY, CHILDHOOD NUTRITION, AND ISCHAEMIC HEART DISEASE IN ENGLAND AND WALES. *The Lancet* 327, 1077–1081.

Barr, D.B., Bishop, A., and Needham, L.L. (2007). Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. *Fetal Basis Adult Dis.* 23, 260–266.

Barter, Z.E., Bayliss, M.K., Beaune, P.H., Boobis, A.R., Carlile, D.J., Edwards, R.J., Houston, J.B., Lake, B.G., Lipscomb, J.C., Pelkonen, O.R., et al. (2007). Scaling factors for the extrapolation of in vivo metabolic drug clearance from in vitro data: reaching a consensus on values of human microsomal protein and hepatocellularity per gram of liver. *Curr. Drug Metab.* 8, 33–45.

Barter, Z.E., Chowdry, J.E., Harlow, J.R., Snawder, J.E., Lipscomb, J.C., and Rostami-Hodjegan, A. (2008). Covariation of Human Microsomal Protein Per Gram of Liver with Age: Absence of Influence of Operator and Sample Storage May Justify Interlaboratory Data Pooling. *Drug Metab. Dispos.* 36, 2405.

Beall, M.H., van den Wijngaard, J.P.H.M., van Gemert, M.J.C., and Ross, M.G. (2007). Amniotic Fluid Water Dynamics. *Placenta* 28, 816–823.

Beaudouin, R., Micallef, S., and Brochot, C. (2010). A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 57, 103–116.

Benaboud, S., Tréluyer, J.M., Urien, S., Blanche, S., Bouazza, N., Chappuy, H., Rey, E., Pannier, E., Firtion, G., Launay, O., et al. (2012). Pregnancy-Related Effects on Lamivudine Pharmacokinetics in a Population Study with 228 Women. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56, 776.

Benet, L.Z., and Hoener, B.-A. (2002). Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 71, 115–121.

Bennett, J.E., Stevens, G.A., Mathers, C.D., Bonita, R., Rehm, J., Kruk, M.E., Riley, L.M., Dain, K., Kengne, A.P., Chalkidou, K., et al. (2018). NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *The Lancet* 392, 1072–1088.

Bergman, Å., Heindel, J.J., Jobling, S., Kidd, K.A., and Zoeller, R.T. (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 (WHO/UNEP).

Berton, T., Mayhoub, F., Chardon, K., Duca, R.-C., Lestremay, F., Bach, V., and Tack, K. (2014). Development of an analytical strategy based on LC–MS/MS for the measurement of different classes of pesticides and their metabolites in meconium: Application and characterisation of foetal exposure in France. *Environ. Res.* 132, 311–320.

Berveiller, P., Degrelle, S.A., Segond, N., Cohen, H., Evain-Brion, D., and Gil, S. (2015). Drug transporter expression during in vitro differentiation of first-trimester and term human villous trophoblasts. *Placenta* 36, 93–96.

Bessemis, J.G., Loizou, G., Krishnan, K., Clewell, H.J., Bernasconi, C., Bois, F., Coecke, S., Collnot, E.-M., Diembeck, W., Farcal, L.R., et al. (2014). PBTK modelling platforms and parameter estimation tools to enable animal-free risk assessment: Recommendations from a joint EPAA – EURL ECVAM ADME workshop. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 68, 119–139.

Best, B.M., Mirochnick, M., Capparelli, E.V., Stek, A., Burchett, S.K., Holland, D.T., Read, J.S., Smith, E., Hu, C., Spector, S.A., et al. (2006). Impact of pregnancy on abacavir pharmacokinetics. *AIDS* 20.

Biganzoli, E., Cavenaghi, L., Rossi, R., Brunati, M., and Nolli, M. (1999). Use of a Caco-2 cell culture model for the characterization of intestinal absorption of antibiotics. *Farm. Soc. Chim. Ital.* 1989 54, 594–599.

Blackburn, S. (2012). *Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology: A clinical perspective* (4th Edition).

Bois, F. (1997). Transposer de l'animal à l'homme : les modèles physiologiques. In *Science et Décision En Santé Environnementale*, pp. 127–138.

Bois, F., and Brochot, C. (2016). Modeling Pharmacokinetics. In *In Silico Methods for Predicting Drug Toxicity*, (Humana Press, New York, NY), pp. 37–62.

Bois, F.Y., and Paxman, D.G. (1992). An analysis of exposure rate effects for benzene using a physiologically based pharmacokinetic model. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 15, 122–136.

Bois, F.Y., Jamei, M., and Clewell, H.J. (2010). PBPK modelling of inter-individual variability in the pharmacokinetics of environmental chemicals. *Highlights 2010 Annu. Congr. Br. Toxicol. Soc. Incl. Abstr. Br. Toxicol. Soc. Spring 2010* 278, 256–267.

Bonate, P.L., and Howard, D.R. (2004). *Pharmacokinetics in Drug Development: Clinical Study Design and Analysis*.

Bonvallot, N., and Dor, F. (2001). Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration (Institut de veille sanitaire).

Bornehag, C.-G., Carlstedt, F., Jönsson, B.A.G., Lindh, C.H., Jensen, T.K., Bodin, A., Jonsson, C., Janson, S., and Swan, S.H. (2015). Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ. Health Perspect.* 123, 101–107.

Bouazza, N., Foissac, F., Hirt, D., Urien, S., Benaboud, S., and Treluyer*, G.L. and J.-M. (2019). Methodological Approaches to Evaluate Fetal Drug Exposure. *Curr. Pharm. Des.* 25, 496–504.

Bourguignon, J.-P., Parent, A.-S., Kleinjans, J.C.S., Nawrot, T.S., Schoeters, G., and Van Larebeke, N. (2018). Rationale for Environmental Hygiene towards global protection of fetuses and young children from adverse lifestyle factors. *Environ. Health* 17, 42.

Bourne, G.L. (1966). The anatomy of the human amnion and chorion. *Proc. R. Soc. Med.* 59, 1127–1128.

Brace, R.A., Gilbert, W.M., and Thornburg, K.L. (1992). Vascularization of the ovine amnion and chorion: A morphometric characterization of the surface area of the intramembranous pathway. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167, 1747–1755.

Bradman, A., Barr, D.B., Claus Henn, B.G., Drumheller, T., Curry, C., and Eskenazi, B. (2003). Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ. Health Perspect.* 111, 1779–1782.

Brochot, C. (2018). *Éléments pour l'établissement d'un guide sur l'élaboration d'indicateurs de dose interne sommant les expositions par modélisation toxicocinétique* (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques).

Brochot, C., Willemain, M.-É., and Zeman, F. (2014). Chapitre 13. La modélisation toxicopharmacocinétique à fondement physiologique : son rôle en évaluation du risque et en pharmacologie. In *Modéliser & simuler – Tome 2*, (Paris: Éditions Matériologiques), pp. 453–492.

Brochot, C., Casas, M., Manzano-Salgado, C., Zeman, F.A., Schettgen, T., Vrijheid, M., and Bois, F.Y. (2019). Prediction of maternal and foetal exposures to perfluoroalkyl compounds in a Spanish birth cohort using toxicokinetic modelling. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 379, 114640.

Brunekreef, B., Noy, D., and Clausen, P. (1987). Variability of exposure measurements in environmental epidemiology. *Am. J. Epidemiol.* 125, 892–898.

Bryson, Y.J., Mirochnick, M., Stek, A., Mofenson, L.M., Connor, J., Capparelli, E., Watts, D.H., Huang, S., Hughes, M.D., Kaiser, K., et al. (2008). Pharmacokinetics and safety of nelfinavir when used in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-infected pregnant women: Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) Protocol 353. *HIV Clin. Trials* 9, 115–125.

Calafat, A.M. (2016). Contemporary Issues in Exposure Assessment Using Biomonitoring. *Curr. Epidemiol. Rep.* 3, 145–153.

Campolongo, F., and Saltelli, A. (1997). Sensitivity analysis of an environmental model: an application of different analysis methods. *Role Sensit. Anal. Corroboration Models Its Links Model Struct. Parametr. Uncertain.* 57, 49–69.

Cao, X.-L., Zhang, J., Goodyer, C.G., Hayward, S., Cooke, G.M., and Curran, I.H.A. (2012). Bisphenol A in human placental and fetal liver tissues collected from Greater Montreal area (Quebec) during 1998-2008. *Chemosphere* 89, 505–511.

Caron-Beaudoin, É., Ayotte, P., Blanchette, C., Muckle, G., Avard, E., Ricard, S., and Lemire, M. (2020). Perfluoroalkyl acids in pregnant women from Nunavik (Quebec, Canada): Trends in exposure and associations with country foods consumption. *Environ. Int.* 106169.

Carreira, S.C., Cartwright, L., Mathiesen, L., Knudsen, L.E., and Saunders, M. (2011). Studying placental transfer of highly purified non-dioxin-like PCBs in two models of the placental barrier. *Placenta* 32, 283–291.

Casas, L., Fernández, M.F., Llop, S., Guxens, M., Ballester, F., Olea, N., Irurzun, M.B., Rodríguez, L.S.M., Riaño, I., Tardón, A., et al. (2011). Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ. Int.* *37*, 858–866.

Castano, A., Pedraza-Díaz, S., Cañas, A.I., Pérez-Gómez, B., Ramos, J.J., Bartolomé, M., Pärt, P., Soto, E.P., Motas, M., Navarro, C., et al. (2019). Mercury levels in blood, urine and hair in a nation-wide sample of Spanish adults. *Sci. Total Environ.* *670*, 262–270.

CDC (2005). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. (Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention).

Čelić, M., Jaén-Gil, A., Briceño-Guevara, S., Rodríguez-Mozaz, S., Gros, M., and Petrović, M. (2021). Extended suspect screening to identify contaminants of emerging concern in riverine and coastal ecosystems and assessment of environmental risks. *J. Hazard. Mater.* *404*, 124102.

Chadeau-Hyam, M., Campanella, G., Jombart, T., Bottolo, L., Portengen, L., Vineis, P., Lique, B., and Vermeulen, R.C.H. (2013). Deciphering the complex: Methodological overview of statistical models to derive OMICS-based biomarkers. *Environ. Mol. Mutagen.* *54*, 542–557.

Chang, X., Lumen, A., Palmer, J., Lee, U., Ceger, P., Donley, B., Bell, S., Allen, D., Casey, W., and Kleinstreuer, N. (2020). In Vitro to In Vivo Extrapolation for Developmental Toxicity Potency of Valproic Acid Analogues.

Chasseloup, E. (2017). Évaluation de logiciels de PBPK : revue des options de modélisation et évaluation des prédictions PBPK pour PK-Sim®, SimCYP® et GastroPlus™. Thèse d'exercice de Pharmacie. Université d'Aix Marseille.

Chen, M., Edlow, A.G., Lin, T., Smith, N.A., McElrath, T.F., and Lu, C. (2011). Determination of bisphenol-A levels in human amniotic fluid samples by liquid chromatography coupled with mass spectrometry. *J. Sep. Sci.* *34*, 1648–1655.

Chen, Z., Chen, D., Zhao, C., Kwan, M., Cai, J., Zhuang, Y., Zhao, B., Wang, X., Chen, B., Yang, J., et al. (2020). Influence of meteorological conditions on PM_{2.5} concentrations across China: A review of methodology and mechanism. *Environ. Int.* *139*, 105558.

Chiu, W.A., Barton, H.A., DeWoskin, R.S., Schlosser, P., Thompson, C.M., Sonawane, B., Lipscomb, J.C., and Krishnan, K. (2007). Evaluation of physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment. *J. Appl. Toxicol.* *27*, 218–237.

Choi, G., Kim, S., Kim, S., Kim, S., Choi, Y., Kim, H.-J., Lee, J.J., Kim, S.Y., Lee, S., Moon, H.-B., et al. (2014). Occurrences of major polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in maternal and fetal cord blood sera in Korea. *Halogenated Persistent Org. Pollut. Dioxin2013 DaeguKorea 491–492*, 219–226.

Clarke, D.O., Elswick, B.A., Welsch, F., and Conolly, R.B. (1993). Pharmacokinetics of 2-Methoxyethanol and 2-Methoxyacetic Acid in the Pregnant Mouse: A Physiologically Based Mathematical Model. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* *121*, 239–252.

Clewell, H.J., and Andersen, M.E. (1996). Use of physiologically based pharmacokinetic modeling to investigate individual versus population risk. *Risk Assess. Issues Sensitive Hum. Popul.* *111*, 315–329.

Clewell, H.J., Gearhart, J.M., Gentry, P.R., Covington, T.R., VanLandingham, C.B., Crump, K.S., and Shipp, A.M. (1999). Evaluation of the Uncertainty in an Oral Reference Dose for Methylmercury Due to Interindividual Variability in Pharmacokinetics. *Risk Anal.* 19, 547–558.

Clewell, H.J., Tan, Y.M., Campbell, J.L., and Andersen, M.E. (2008). Quantitative Interpretation of Human Biomonitoring Data. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 231, 122–133.

Cogliano, V.J., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., et al. (2011). Preventable exposures associated with human cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 103, 1827–1839.

Cohen Hubal, E.A., Wetmore, B.A., Wambaugh, J.F., El-Masri, H., Sobus, J.R., and Bahadori, T. (2019). Advancing internal exposure and physiologically-based toxicokinetic modeling for 21st-century risk assessments. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 29, 11–20.

Cohn, B.A., La Merrill, M., Krigbaum, N.Y., Yeh, G., Park, J.-S., Zimmermann, L., and Cirillo, P.M. (2015). DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 2865–2872.

Colbers, A., Greupink, R., Litjens, C., Burger, D., and Russel, F.G.M. (2016). Physiologically Based Modelling of Darunavir/Ritonavir Pharmacokinetics During Pregnancy. *Clin. Pharmacokinet.* 55, 381–396.

Collier, A.C., Ganley, N.A., Tingle, M.D., Blumenstein, M., Marvin, K.W., Paxton, J.W., Mitchell, M.D., and Keelan, J.A. (2002). UDP-glucuronosyltransferase activity, expression and cellular localization in human placenta at term. *Biochem. Pharmacol.* 63, 409–419.

Collier, A.C., Keelan, J.A., van Zijl, P.E., Paxton, J.W., Mitchell, M.D., and Tingle, M.D. (2004). HUMAN PLACENTAL GLUCURONIDATION AND TRANSPORT OF 3'AZIDO-3'-DEOXYTHYMIDINE AND URIDINE DIPHOSPHATE GLUCURONIC ACID. *Drug Metab. Dispos.* 32, 813.

Collins, J.J., Jammer, B., Sladeczek, F.M., Bodnar, C.M., and Salomon, S.S. (2014). Surveillance for Angiosarcoma of the Liver Among Vinyl Chloride Workers. *J. Occup. Environ. Med.* 56.

Confalonieri, R., Bellocchi, G., Bregaglio, S., Donatelli, M., and Acutis, M. (2010). Comparison of sensitivity analysis techniques: A case study with the rice model WARM. *Ecol. Model.* 221, 1897–1906.

Coory, M.D., and Jordan, S. (2013). Assessment of chance should be removed from protocols for investigating cancer clusters. *Int. J. Epidemiol.* 42, 440–447.

Corley, R.A., Mast, T.J., Carney, E.W., Rogers, J.M., and Daston, G.P. (2003). Evaluation of Physiologically Based Models of Pregnancy and Lactation for Their Application in Children's Health Risk Assessments. *Crit. Rev. Toxicol.* 33, 137–211.

Czene, K., Lichtenstein, P., and Hemminki, K. (2002). Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish family-cancer database. *Int. J. Cancer* 99, 260–266.

Dallmann, A., Ince, I., Meyer, M., Willmann, S., Eissing, T., and Hempel, G. (2017a). Gestation-Specific Changes in the Anatomy and Physiology of Healthy Pregnant Women: An Extended Repository of Model Parameters for Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pregnancy. *Clin. Pharmacokinet.* 56, 1303–1330.

Dallmann, A., Ince, I., Solodenko, J., Meyer, M., Willmann, S., Eissing, T., and Hempel, G. (2017b). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Renally Cleared Drugs in Pregnant Women. *Clin. Pharmacokinet.* 56, 1525–1541.

Dallmann, A., Pfister, M., van den Anker, J., and Eissing, T. (2018). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pregnancy: A Systematic Review of Published Models. *Clin. Pharmacol. Ther.* 104, 1110–1124.

Daud, A.N.A., Bergman, J.E.H., Oktora, M.P., Kerstjens-Frederikse, W.S., Groen, H., Bos, J.H., Hak, E., and Wilffert, B. (2017). Maternal use of drug substrates of placental transporters and the effect of transporter-mediated drug interactions on the risk of congenital anomalies. *PloS One* 12, e0173530–e0173530.

Dawes, M., and Chowienczyk, P.J. (2001). Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 15, 819–826.

De Felip, E., Abballe, A., Albano, F.L., Battista, T., Carraro, V., Conversano, M., Franchini, S., Giambanco, L., Iacovella, N., Ingelido, A.M., et al. (2015). Current exposure of Italian women of reproductive age to PFOS and PFOA: A human biomonitoring study. *Chemosphere* 137, 1–8.

De Sousa Mendes, M., Hirt, D., Vinot, C., Valade, E., Lui, G., Pressiat, C., Bouazza, N., Foissac, F., Blanche, S., Lê, M.P., et al. (2016). Prediction of human fetal pharmacokinetics using ex vivo human placenta perfusion studies and physiologically based models. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 81, 646–657.

De Sousa Mendes, M., Lui, G., Zheng, Y., Pressiat, C., Hirt, D., Valade, E., Bouazza, N., Foissac, F., Blanche, S., Treluyer, J.-M., et al. (2017). A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Predict Human Fetal Exposure for a Drug Metabolized by Several CYP450 Pathways. *Clin. Pharmacokinet.* 56, 537–550.

Demeinex, B., and Slama, R. (2019). Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection (European Parliament).

Dereumeaux, C., Saoudi, A., Pecheux, M., Berat, B., de Crouy-Chanel, P., Zaros, C., Brunel, S., Delamaire, C., le Tertre, A., Lefranc, A., et al. (2016a). Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ. Int.* 97, 56–67.

Dereumeaux, C., Guldner, L., Saoudi, A., Pecheux, M., de Crouy-Chanel, P., Bérat, B., Wagner, V., and Gorla, S. (2016b). Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en oeuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1 : polluants organiques.

Dolphin, C.T., Cullingford, T.E., Shephard, E.A., Smith, R.L., and Phillips, I.R. (1996). Differential Developmental and Tissue-Specific Regulation of Expression of the Genes

Encoding Three Members of the Flavin-Containing Monooxygenase Family of Man, FMO1, FMO3 and FMO4. *Eur. J. Biochem.* 235, 683–689.

Dunlop, W. (1981). SERIAL CHANGES IN RENAL HAEMODYNAMICS DURING NORMAL HUMAN PREGNANCY. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 88, 1–9.

Dupont, B. (2019). Application de la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) à la prédiction de concentrations médicamenteuses chez la femme enceinte et son fœtus. Thèse d'exercice de Pharmacie.

Edginton, A.N., and Ritter, L. (2009). Predicting plasma concentrations of bisphenol A in children younger than 2 years of age after typical feeding schedules, using a physiologically based toxicokinetic model. *Environ. Health Perspect.* 117, 645–652.

Ekino, S., Susa, M., Ninomiya, T., Imamura, K., and Kitamura, T. (2007). Minamata disease revisited: An update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *J. Neurol. Sci.* 262, 131–144.

Eléfant, E., Hanin, C., and Cohen, D. (2020). Chapter 26 - Pregnant women, prescription, and fetal risk. In *Handbook of Clinical Neurology*, A. Gallagher, C. Bulteau, D. Cohen, and J.L. Michaud, eds. (Elsevier), pp. 377–389.

Elkomy, M.H., Sultan, P., Carvalho, B., Peltz, G., Wu, M., Clavijo, C., Galinkin, J.L., and Drover, D.R. (2015). Ondansetron pharmacokinetics in pregnant women and neonates: towards a new treatment for neonatal abstinence syndrome. *Clin. Pharmacol. Ther.* 97, 167–176.

EMA (2018). Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation (European Medicines Agency).

Espinasse, M., Manouvrier, S., Boute, O., and Farriaux, J. (1996). Embryofoetopathie au valproate : une pathologie encore trop mal connue. À propos de quatre observations. *Arch. Pédiatrie* 3, 896–899.

Estrada, R., Giridharan, G.A., Nguyen, M.-D., Roussel, T.J., Shakeri, M., Parichehreh, V., Prabhu, S.D., and Sethu, P. (2011). Endothelial Cell Culture Model for Replication of Physiological Profiles of Pressure, Flow, Stretch, and Shear Stress in Vitro. *Anal. Chem.* 83, 3170–3177.

Everson, G. (1998). Liver problems in pregnancy: distinguishing normal from abnormal hepatic changes. *Medscape Womens Health* 3, 3.

Faber, W.D., Roberts, L.S.G., Stump, D.G., Tardif, R., Krishnan, K., Tort, M., Dimond, S., Dutton, D., Moran, E., and Lawrence, W. (2006). Two generation reproduction study of ethylbenzene by inhalation in Crl-CD rats. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 77, 10–21.

Falck, A.J., Mooney, S., Kapoor, S.S., White, K.M.R., Bearer, C., and El Metwally, D. (2015). Developmental Exposure to Environmental Toxicants. *Pediatr. Prev.* 62, 1173–1197.

Feghali, M., Venkataramanan, R., and Caritis, S. (2015). Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin. Perinatol.* 39, 512–519.

Fiserova-Bergerova, V. (1995). Extrapolation of physiological parameters for physiologically based simulation models. *Decis. Substances Methodol. Hum. Health Risk Assess. Toxic Subst.* 79, 77–86.

Fisher, J.W., Whittaker, T.A., Taylor, D.H., Clewell, H.J., and Andersen, M.E. (1989). Physiologically based pharmacokinetic modeling of the pregnant rat: A multiroute exposure model for trichloroethylene and its metabolite, trichloroacetic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99, 395–414.

Flo, K., Wilsgaard, T., Vårtun, Å., and Acharya, G. (2010). A longitudinal study of the relationship between maternal cardiac output measured by impedance cardiography and uterine artery blood flow in the second half of pregnancy. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 117, 837–844.

Forestier, F., de Renty, P., Peytavin, G., Dohin, E., Farinotti, R., and Mandelbrot, L. (2001). Maternal-fetal transfer of saquinavir studied in the ex vivo placental perfusion model. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185, 178–181.

Foster, W., Chan, S., Platt, L., and Hughes, C. (2000). Detection of Endocrine-Disrupting Chemicals in Samples of Second Trimester Human Amniotic Fluid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 2954–2957.

Fragki, S., Piersma, A.H., Rorije, E., and Zeilmaker, M.J. (2017). In vitro to in vivo extrapolation of effective dosimetry in developmental toxicity testing: Application of a generic PBK modelling approach. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 332, 109–120.

Fu, Q., and Levine, B.D. (2009). Autonomic circulatory control during pregnancy in humans. *Semin. Reprod. Med.* 27, 330–337.

G. Lu, K. Abduljalil, M. Jamei, T. N. Johnson, and H. Soltani and A. Rostami-Hodjegan (2012). Physiologically-based Pharmacokinetic (PBPK) Models for Assessing the Kinetics of Xenobiotics during Pregnancy: Achievements and Shortcomings. *Curr. Drug Metab.* 13, 695–720.

Gabrielsson, J.L., and Paalzow, L.K. (1983). A physiological pharmacokinetic model for morphine disposition in the pregnant rat. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 11, 147–163.

Gabrielsson, J., Johansson, P., Bondesson, U., Karlsson, M., and Paalzow, L. (1986). Analysis of pethidine disposition in the pregnant rat by means of a physiological flow model. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 14, 381–395.

Gabrielsson, J.L., Paalzow, L.K., and Nordström, L. (1984). A physiologically based pharmacokinetic model for theophylline disposition in the pregnant and nonpregnant rat. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 12, 149–165.

Gakidou, E., Afshin, A., Abajobir, A.A., Abate, K.H., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abd-Allah, F., Abdulle, A.M., Abera, S.F., Aboyans, V., et al. (2017). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 390, 1345–1422.

Gargas, M.L., Tyler, T.R., Sweeney, L.M., Corley, R.A., Weitz, K.K., Mast, T.J., Paustenbach, D.J., and Hays, S.M. (2000). A Toxicokinetic Study of Inhaled Ethylene Glycol Monomethyl Ether (2-ME) and Validation of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for the Pregnant Rat and Human. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 165, 53–62.

Gentry, P.R., Covington, T.R., Clewell, H.J., and Anderson, M.E. (2003). Application of a physiologically based pharmacokinetic model for reference dose and reference concentration estimation for acetone. *J. Toxicol. Environ. Health A* 66, 2209–2225.

Gerlowski, L.E., and Jain, R.K. (1983). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Principles and Applications. *J. Pharm. Sci.* 72, 1103–1127.

Giertych, M.J., de Temmerman, L.O., and Rachwal, L. (1997). Distribution of elements along the length of Scots pine needles in a heavily polluted and a control environment. *Tree Physiol.* 17, 697–703.

Gil, S., Saura, R., Forestier, F., and Farinotti, R. (2005). P-glycoprotein expression of the human placenta during pregnancy. *Placenta* 26, 268–270.

Gillette, J. (1971). Factors affecting drug metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 179, 43–66.

Giusti, R.M., Iwamoto, K., and Hatch, E.E. (1995). Diethylstilbestrol Revisited: A Review of the Long-Term Health Effects. *Ann. Intern. Med.* 122, 778–788.

Gollen, R. (2015). Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to predicting drug disposition in pregnant populations. Arnold & Marie Schwartz College of Pharmacy and Health Sciences.

Guvenius, D.M., Aronsson, A., Ekman-Ordeberg, G., Bergman, A., and Norén, K. (2003). Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenylols, and pentachlorophenol. *Environ. Health Perspect.* 111, 1235–1241.

Ha, M., Kwon, H.-J., Lim, M.-H., Jee, Y.-K., Hong, Y.-C., Leem, J.-H., Sakong, J., Bae, J.-M., Hong, S.-J., Roh, Y.-M., et al. (2009). Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: A report of the children's health and environment research (CHEER). *NeuroToxicology* 30, 31–36.

Habka, D., Péry, A.R., Legallais, C., and Brochot, C. (2010). Prédiction de la toxicocinétique in vivo de substances chimiques à partir de données in vitro et de modèles QSAR. *Environ. Risques Santé* 9, 489–501.

Hageman, K.J., Bogdal, C., and Scheringer, M. (2015). Chapter 11 - Long-Range and Regional Atmospheric Transport of POPs and Implications for Global Cycling. In *Comprehensive Analytical Chemistry*, E.Y. Zeng, ed. (Elsevier), pp. 363–387.

Hakkola, J., Raunio, H., Purkunen, R., Pelkonen, O., Saarikoski, S., Cresteil, T., and Pasanen, M. (1996). Detection of cytochrome P450 gene expression in human placenta in first trimester of pregnancy. *Biochem. Pharmacol.* 52, 379–383.

Hakkola, J., Pasanen, M., Pelkonen, O., Hukkanen, J., Evisalmi, S., Anttila, S., Rane, A., Mäntylä, M., Purkunen, R., Saarikoski, S., et al. (1997). Expression of CYP1B1 in human adult

and fetal tissues and differential inducibility of CYP1B1 and CYP1A1 by Ah receptor ligands in human placenta and cultured cells. *Carcinogenesis* 18, 391–397.

Hales, C.N., and Barker, D.J.P. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35, 595–601.

Hanson, M.A., and Gluckman, P.D. (2008). Developmental Origins of Health and Disease: New Insights. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 102, 90–93.

Haug, L.S., Sakhi, A.K., Cequier, E., Casas, M., Maitre, L., Basagana, X., Andrusaityte, S., Chalkiadaki, G., Chatzi, L., Coen, M., et al. (2018). In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environ. Int.* 121, 751–763.

Hays, S.M., Elswick, B.A., Blumenthal, G.M., Welsch, F., Conolly, R.B., and Gargas, M.L. (2000). Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model of 2-Methoxyethanol and 2-Methoxyacetic Acid Disposition in Pregnant Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 163, 67–74.

Hebert, M., Easterling, T., Kirby, B., Carr, D., Buchanan, M., Rutherford, T., Thummel, K., Fishbein, D., and Unadkat, J. (2008). Effects of Pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein Activities as Measured by Disposition of Midazolam and Digoxin: A University of Washington Specialized Center of Research Study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 84, 248–253.

Heindel, J.J., and Vandenberg, L.N. (2015). Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease cause and prevention. *Curr. Opin. Pediatr.* 27, 248–253.

Helou, K., Harmouche-Karaki, M., Karake, S., and Narbonne, J.-F. (2019). A review of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Lebanon: Environmental and human contaminants. *Chemosphere* 231, 357–368.

Hodge, L.S., and Tracy, T.S. (2007). Alterations in drug disposition during pregnancy: Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 3, 557–571.

Howard, S.G. (2018). Developmental Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol.* 9, 513.

Huang, X., Lüthi, M., Ontsouka, E.C., Kallol, S., Baumann, M.U., Surbek, D.V., and Albrecht, C. (2016). Establishment of a confluent monolayer model with human primary trophoblast cells: novel insights into placental glucose transport. *Mol. Hum. Reprod.* 22, 442–456.

Huizer, D., Oldenkamp, R., Ragas, A.M.J., van Rooij, J.G.M., and Huijbregts, M.A.J. (2012). Separating uncertainty and physiological variability in human PBPK modelling: The example of 2-propanol and its metabolite acetone. *Toxicol. Lett.* 214, 154–165.

Imperio, G.E., Javam, M., Lye, P., Constantino, A., Dunk, C.E., Reis, F.M., Lye, S.J., Gibb, W., Matthews, S.G., Ortega-Carvalho, T.M., et al. (2019). Gestational age-dependent gene expression profiling of ATP-binding cassette transporters in the healthy human placenta. *J. Cell. Mol. Med.* 23, 610–618.

Institut national de l'environnement industriel et des risques (2019). Exposome et évaluation de risques : décryptage.

InVS/Afsset (2007). Estimation de l'impact sanitaire d'une pollution environnementale et évaluation quantitative des risques sanitaires.

IPCS (2002a). Chapter 3: Endocrinology and Endocrine Toxicology. In *Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors*, pp. 11–32.

IPCS (2002b). Chapter 1: Executive Summary. In *Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors*, pp. 1–3.

IPCS (2010). Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment (Geneva, Switzerland: WHO).

Isaacs, K.K., Glen, W.G., Egeghy, P., Goldsmith, M.-R., Smith, L., Vallero, D., Brooks, R., Grulke, C.M., and Özkaynak, H. (2014). SHEDS-HT: An Integrated Probabilistic Exposure Model for Prioritizing Exposures to Chemicals with Near-Field and Dietary Sources. *Environ. Sci. Technol.* *48*, 12750–12759.

Isoherranen, N., and Thummel, K.E. (2013). Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* *41*, 256–262.

James, P.R., and Nelson-Piercy, C. (2004). Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart Br. Card. Soc.* *90*, 1499–1504.

Jancova, P., Anzenbacher, P., and Anzenbacherova, E. (2010). PHASE II DRUG METABOLIZING ENZYMES. *Biomed. Pap.* *154*, 103–116.

Jensen, M.S., Anand-Ivell, R., Nørgaard-Pedersen, B., Jönsson, B.A.G., Bonde, J.P., Hougaard, D.M., Cohen, A., Lindh, C.H., Ivell, R., and Toft, G. (2015). Amniotic Fluid Phthalate Levels and Male Fetal Gonad Function. *Epidemiology* *26*.

Jeong, H. (2010). Altered drug metabolism during pregnancy: hormonal regulation of drug-metabolizing enzymes. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* *6*, 689–699.

Jeong, H., Choi, S., Song, J.W., Chen, H., and Fischer, J.H. (2008). Regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by progesterone and its impact on labetalol elimination. *Xenobiotica* *38*, 62–75.

Johns, L.E., Cooper, G.S., Galizia, A., and Meeker, J.D. (2015). Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates. *Environ. Int.* *85*, 27–39.

Jones, H.M., and Houston, J.B. (2004). SUBSTRATE DEPLETION APPROACH FOR DETERMINING IN VITRO METABOLIC CLEARANCE: TIME DEPENDENCIES IN HEPATOCYTE AND MICROSOMAL INCUBATIONS. *Drug Metab. Dispos.* *32*, 973.

Kametas, N.A., McAuliffe, F., Hancock, J., Chambers, J., and Nicolaides, K.H. (2001). Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* *18*, 460–466.

Kapraun, D.F., Wambaugh, J.F., Setzer, R.W., and Judson, R.S. (2019). Empirical Models for Anatomical and Physiological Changes in a Human Mother and Fetus During Pregnancy and Gestation. *Plos One* *14*, e0215906.

Kass, D.E. (2009). La biosurveillance comme levier politique : une étude de cas sur la surveillance du mercure et des pesticides à New York. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 18–22.

Katrine Tefre de Renzy-Martin, Hanne Frederiksen, Jeppe Schultz Christensen, Henriette Boye Kyhl, Anna-Maria Andersson, Steffen Husby, Torben Barington, Katharina M Main, and Tina Kold Jensen (2014). Current exposure of 200 pregnant Danish women to phthalates, parabens and phenols. *REPRODUCTION* 147, 443–453.

Kavlock R J, Daston G P, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray L E, Kaattari S, Lucier G, Luster M, Mac M J, Maczka C, et al. (1996). Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ. Health Perspect.* 104, 715–740.

Kawamoto, Y., Matsuyama, W., Wada, M., Hishikawa, J., Chan, M.P.L., Nakayama, A., and Morisawa, S. (2007). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for bisphenol A in pregnant mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 224, 182–191.

Kazma, J.M., van den Anker, J., Allegaert, K., Dallmann, A., and Ahmadzia, H.K. (2020). Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 47, 271–285.

Ke, A.B. (2013). Predicting Drug Disposition during Pregnancy through Modeling and Simulation. University of Washington.

Ke, A.B., Nallani, S.C., Zhao, P., Rostami-Hodjegan, A., and Unadkat, J.D. (2012). A PBPK Model to Predict Disposition of CYP3A-Metabolized Drugs in Pregnant Women: Verification and Discerning the Site of CYP3A Induction. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* 1, e3–e3.

Ke, A.B., Nallani, S.C., Zhao, P., Rostami-Hodjegan, A., Isoherranen, N., and Unadkat, J.D. (2013). A physiologically based pharmacokinetic model to predict disposition of CYP2D6 and CYP1A2 metabolized drugs in pregnant women. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* 41, 801–813.

Ke, A.B., Rostami-Hodjegan, A., Zhao, P., and Unadkat, J.D. (2014). Pharmacometrics in Pregnancy: An Unmet Need. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 54, 53–69.

Kimmel, C. (1997). Les risques chimiques. In *Science et Décision En Santé Environnementale*, pp. 77–89.

Kioumourtzoglou, M.-A., Coull, B.A., O'Reilly, É.J., Ascherio, A., and Weisskopf, M.G. (2018). Association of Exposure to Diethylstilbestrol During Pregnancy With Multigenerational Neurodevelopmental Deficits. *JAMA Pediatr.* 172, 670–677.

Koren, G. (2011). Pharmacokinetics in pregnancy; clinical significance. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 18, e523–e527.

Krishnan, K. (2018). Chapter 47 - Physiologically Based Pharmacokinetic Models in the Risk Assessment of Developmental Neurotoxicants. In *Handbook of Developmental Neurotoxicology* (Second Edition), W. Slikker, M.G. Paule, and C. Wang, eds. (Academic Press), pp. 539–557.

Krishnan, K., and Chebekoue, S.F. (2017). Chapter 4 - Physiologically Based Pharmacokinetic Models in Reproductive and Developmental Toxicology. In *Reproductive and Developmental Toxicology* (Second Edition), R.C. Gupta, ed. (Academic Press), pp. 51–65.

Kuepfer, L., Niederal, C., Wendl, T., Schlender, J.-F., Willmann, S., Lippert, J., Block, M., Eissing, T., and Teutonico, D. (2016). Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* 5, 516–531.

Kummu, M., Sieppi, E., Koponen, J., Laatio, L., Vähäkangas, K., Kiviranta, H., Rautio, A., and Myllynen, P. (2015). Organic anion transporter 4 (OAT 4) modifies placental transfer of perfluorinated alkyl acids PFOS and PFOA in human placental ex vivo perfusion system. *Placenta* 36, 1185–1191.

Kunze, A., Huwyler, J., Poller, B., Gutmann, H., and Camenisch, G. (2014). In Vitro–In Vivo Extrapolation Method to Predict Human Renal Clearance of Drugs. *J. Pharm. Sci.* 103, 994–1001.

Lagarde, F., Beausoleil, C., Belcher, S.M., Belzunces, L.P., Emond, C., Guerbet, M., and Rousselle, C. (2015). Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environ. Health* 14, 13.

Lajarge, É., Debiève, H., Nicollet, Z., and Piou, S. (2017). 11. La santé environnementale. In *Santé publique*, (Paris: Dunod), pp. 271–279.

Lam, J., Lanphear, B.P., Bellinger, D., Axelrad, D.A., McPartland, J., Sutton, P., Davidson, L., Daniels, N., Sen, S., and Woodruff, T.J. (2017). Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 125, 086001–086001.

Landrigan, P., Sly, J.L., Ruchirawat, M., Silva, E.R., Huo, X., Diaz-Barriga, F., Zar, H., King, M., Ha, E.-H., Ansong Asante, K., et al. (2016). Health Consequences of Environmental Exposures: Changing Global Patterns of Exposure and Disease. *Annals of Global Health* 82, 10–19.

Lawson, M., Kern, F., and Everson, G. (1985). Gastrointestinal transit time in human pregnancy: prolongation in the second and third trimesters followed by postpartum normalization. *Gastroenterology* 89 5, 996–999.

Lenters, V., Portengen, L., Smit, L.A.M., Jönsson, B.A.G., Giwercman, A., Rylander, L., Lindh, C.H., Spanò, M., Pedersen, H.S., Ludwicki, J.K., et al. (2015). Phthalates, perfluoroalkyl acids, metals and organochlorines and reproductive function: a multipollutant assessment in Greenlandic, Polish and Ukrainian men. *Occup. Environ. Med.* 72, 385.

Lenters, V., Iszatt, N., Forns, J., Čechová, E., Kočan, A., Legler, J., Leonards, P., Stigum, H., and Eggesbø, M. (2019). Early-life exposure to persistent organic pollutants (OCPs, PBDEs, PCBs, PFASs) and attention-deficit/hyperactivity disorder: A multi-pollutant analysis of a Norwegian birth cohort. *Environ. Int.* 125, 33–42.

Li, G., Wang, K., Chen, R., Zhao, H., Yang, J., and Zheng, Q. (2012). Simulation of the pharmacokinetics of bisoprolol in healthy adults and patients with impaired renal function using

whole-body physiologically based pharmacokinetic modeling. *Acta Pharmacol. Sin.* 33, 1359–1371.

Li, H., Zhang, M., Vervoort, J., Rietjens, I.M.C.M., van Ravenzwaay, B., and Louisse, J. (2017). Use of physiologically based kinetic modeling-facilitated reverse dosimetry of in vitro toxicity data for prediction of in vivo developmental toxicity of tebuconazole in rats. *Toxicol. Lett.* 266, 85–93.

Lim, S.S., Vos, T., Flaxman, A.D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., AlMazroa, M.A., Amann, M., Anderson, H.R., Andrews, K.G., et al. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380, 2224–2260.

Lincer, J.L. (1975). DDE-Induced Eggshell-Thinning in the American Kestrel: A Comparison of the Field Situation and Laboratory Results. *J. Appl. Ecol.* 12, 781–793.

Lioy, P., Lebrete, E., Spengler, J., Brauer, M., Buckley, T., Freeman, N., Jantunen, M., Kissel, J., Lebowitz, M., Maroni, M., et al. (2005). Defining Exposure Science. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 15, 463–463.

Loccisano, A.E., Longnecker, M.P., Campbell, J.L., Jr, Andersen, M.E., and Clewell, H.J., 3rd (2013). Development of PBPK models for PFOA and PFOS for human pregnancy and lactation life stages. *J. Toxicol. Environ. Health A* 76, 25–57.

Locke, A.E., Kahali, B., Berndt, S.I., Justice, A.E., Pers, T.H., Day, F.R., Powell, C., Vedantam, S., Buchkovich, M.L., Yang, J., et al. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 518, 197–206.

Loizou, G., Spendiff, M., Barton, H.A., Bessems, J., Bois, F.Y., d’Yvoire, M.B., Buist, H., Clewell, H.J., Meek, B., Gundert-Remy, U., et al. (2008). Development of good modelling practice for physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment: The first steps. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 50, 400–411.

Louis, J., de Jong, E., van de Sandt, J.J.M., Blaauw, B.J., Woutersen, R.A., Piersma, A.H., Rietjens, I.M.C.M., and Verweij, M. (2010). The Use of In Vitro Toxicity Data and Physiologically Based Kinetic Modeling to Predict Dose-Response Curves for In Vivo Developmental Toxicity of Glycol Ethers in Rat and Man. *Toxicol. Sci.* 118, 470–484.

Luecke, R.H., Wosilait, W.D., Pearce, B.A., and Young, J.F. (1994). A physiologically based pharmacokinetic computer model for human pregnancy. *Teratology* 49, 90–103.

Lumen, A., Mattie, D.R., and Fisher, J.W. (2013). Evaluation of Perturbations in Serum Thyroid Hormones During Human Pregnancy Due to Dietary Iodide and Perchlorate Exposure Using a Biologically Based Dose-Response Model. *Toxicol. Sci.* 133, 320–341.

Maitre, L., de Bont, J., Casas, M., Robinson, O., Aasvang, G.M., Agier, L., Andrušaitytė, S., Ballester, F., Basagaña, X., Borràs, E., et al. (2018). Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort. *BMJ Open* 8, e021311–e021311.

Mamsen, L.S., Björvang, R.D., Mucs, D., Vinnars, M.-T., Papadogiannakis, N., Lindh, C.H., Andersen, C.Y., and Damdimopoulou, P. (2019). Concentrations of perfluoroalkyl substances

(PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies. *Environ. Int.* 124, 482–492.

Markey, C.M., Rubin, B.S., Soto, A.M., and Sonnenschein, C. (2002). Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. *Proc. 15th Int. Symp. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. Recent Adv. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 83, 235–244.

Mathias, A.A., Hitti, J., and Unadkat, J.D. (2005). P-glycoprotein and breast cancer resistance protein expression in human placentae of various gestational ages. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 289, R963–R969.

Mathiesen, L., Mørck, T.A., Poulsen, M.S., Nielsen, J.K.S., Mose, T., Long, M., Bonefeld-Jørgensen, E., Bossi, R., and Knudsen, L.E. (2020). Placental transfer of pesticides studied in human placental perfusion. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* *n/a*.

Mattison, D.R., and Sandler, J. (1994). Summary of the workshop on issues in risk assessment: quantitative methods for developmental toxicology. *Risk Anal. Off. Publ. Soc. Risk Anal.* 14 4, 595–604.

Mazdai, A., Dodder, N.G., Abernathy, M.P., Hites, R.A., and Bigsby, R.M. (2003). Polybrominated diphenyl ethers in maternal and fetal blood samples. *Environ. Health Perspect.* 111, 1249–1252.

McLanahan, E.D., El-Masri, H.A., Sweeney, L.M., Kopylev, L.Y., Clewell, H.J., Wambaugh, J.F., and Schlosser, P.M. (2012). Physiologically Based Pharmacokinetic Model Use in Risk Assessment—Why Being Published Is Not Enough. *Toxicol. Sci.* 126, 5–15.

Mendiola, J., Melgarejo, M., Moñino-García, M., Cutillas-Tolín, A., Noguera-Velasco, J.A., and Torres-Cantero, A.M. (2015). Is anogenital distance associated with semen quality in male partners of subfertile couples? *Andrology* 3, 672–676.

Meyer-Monath, M., Chatellier, C., Cabooter, D., Rouget, F., Morel, I., and Lestremau, F. (2015). Development of liquid chromatography methods coupled to mass spectrometry for the analysis of substances with a wide variety of polarity in meconium. *Talanta* 138, 231–239.

Michelet, R., Bocxlaer, J.V., and Vermeulen, A.M. (2017). PBPK in Preterm and Term Neonates: A Review. *Curr. Pharm. Des.* 23 38, 5943–5954.

Mitro, S.D., Johnson, T., and Zota, A.R. (2015). Cumulative Chemical Exposures During Pregnancy and Early Development. *Curr. Environ. Health Rep.* 2, 367–378.

Mu, X., and Leblanc, G.A. (2004). Synergistic interaction of endocrine-disrupting chemicals: Model development using an ecdysone receptor antagonist and a hormone synthesis inhibitor. *Environ. Toxicol. Chem.* 23, 1085–1091.

Myllynen, P., and Vähäkangas, K. (2013). Placental transfer and metabolism: An overview of the experimental models utilizing human placental tissue. *Toxicol. In Vitro* 27, 507–512.

Myllynen, P., Pasanen, M., and Pelkonen, O. (2005). Human placenta: a human organ for developmental toxicology research and biomonitoring. *Placenta* 26, 361–371.

- Myren, M., Mose, T., Mathiesen, L., and Knudsen, L.E. (2007). The human placenta – An alternative for studying foetal exposure. *Fourteenth Int. Workshop Vitro Toxicol.* 21, 1332–1340.
- Navas-Acien, A., Spratlen, M.J., Abuawad, A., LoIacono, N.J., Bozack, A.K., and Gamble, M.V. (2019). Early-Life Arsenic Exposure, Nutritional Status, and Adult Diabetes Risk. *Curr. Diab. Rep.* 19, 147.
- Niedzwiecki, M.M., and Miller, G.W. (2019). HERCULES: An Academic Center to Support Exposome. In *Unraveling the Exposome*, pp. 339–348.
- Nieuwenhuijsen, M.J., Dadvand, P., Grellier, J., Martinez, D., and Vrijheid, M. (2013). Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* 12, 6–6.
- Noonan, C.W. (2017). Environmental asbestos exposure and risk of mesothelioma. *Ann. Transl. Med.* 5, 234–234.
- O’Flaherty, E.J., Scott, W., Schreiner, C., and Beliles, R.P. (1992). A physiologically based kinetic model of rat and mouse gestation: Disposition of a weak acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 112, 245–256.
- Olanoff, L., and Anderson, J. (1980). Controlled release of tetracycline--III: A physiological pharmacokinetic model of the pregnant rat. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 8, 599–620.
- van Oppen, A.C.C., Stigter, R.H., and Bruinse, H.W. (1996). Cardiac output in normal pregnancy: A critical review. *Obstet. Gynecol.* 87, 310–318.
- Ostrea, E.M., Morales, V., Ngoumnga, E., Prescilla, R., Tan, E., Hernandez, E., Ramirez, G.B., Cifra, H.L., and Manlapaz, M.L. (2002). Prevalence of Fetal Exposure to Environmental Toxins as Determined by Meconium Analysis. *NeuroToxicology* 23, 329–339.
- O’Sullivan, G.M., and Bullingham, R.E.S. (1984). The assessment of gastric acidity and antacid effect in pregnant women by a non-invasive radiotelemetry technique. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 91, 973–978.
- O’Sullivan, M.J., Boyer, P.J.J., Scott, G.B., Parks, W.P., Weller, S., Blum, M.R., Balsley, J., and Bryson, Y.J. (1993). The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: Phase I Acquired Immunodeficiency Syndrome Clinical Trials Group study (protocol 082). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168, 1510–1516.
- Ouzounian, J.G., and Elkayam, U. (2012). Physiologic Changes During Normal Pregnancy and Delivery. *Cardiol. Clin.* 30, 317–329.
- Painter, R.C., Roseboom, T.J., and Bleker, O.P. (2005). Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: An overview. *33rd Annu. Conf. Eur. Teratol. Soc.* 20, 345–352.
- Parkin, D.M., and Iscovich, J. (1997). Risk of cancer in migrants and their descendants in Israel: II. Carcinomas and germ-cell tumours. *Int. J. Cancer* 70, 654–660.

Partosch, F., Mielke, H., Stahlmann, R., and Gundert-Remy, U. (2015). Caffeine intake in pregnancy: Relationship between internal intake and effect on birth weight. *Food Chem. Toxicol.* *86*, 291–297.

Patel, C.J., and Ioannidis, J.P.A. (2014). Placing epidemiological results in the context of multiplicity and typical correlations of exposures. *J. Epidemiol. Community Health* *68*, 1096–1100.

Patil, S.R., and Frey, H.C. (2004). Comparison of Sensitivity Analysis Methods Based on Applications to a Food Safety Risk Assessment Model. *Risk Anal.* *24*, 573–585.

Pearce, R.G., Setzer, R.W., Strope, C.L., Wambaugh, J.F., and Sipes, N.S. (2017). *httk*: R Package for High-Throughput Toxicokinetics. *J. Stat. Softw.* *79*, 1–26.

Pelletier, M., Bonvallot, N., Ramalho, O., Mandin, C., Wei, W., Raffy, G., Mercier, F., Blanchard, O., Le Bot, B., and Glorennec, P. (2017). Indoor residential exposure to semivolatile organic compounds in France. *Environ. Int.* *109*, 81–88.

Perrier, F., Giorgis-Allemand, L., Slama, R., and Philippat, C. (2016). Within-subject Pooling of Biological Samples to Reduce Exposure Misclassification in Biomarker-based Studies. *Epidemiol. Camb. Mass* *27*, 378–388.

Philippat, C., Nakiwala, D., Calafat, A.M., Botton, J., De Agostini, M., Heude, B., Slama, R., and EDEN Mother–Child Study Group (2017). Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. *Environ. Health Perspect.* *125*, 097014–097014.

Philippat Claire, Mortamais Marion, Chevrier Cécile, Petit Claire, Calafat Antonia M., Ye Xiaoyun, Silva Manori J., Brambilla Christian, Pin Isabelle, Charles Marie-Aline, et al. (2012). Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. *Environ. Health Perspect.* *120*, 464–470.

Pichini, S., Pacifici, R., Pellegrini, M., Marchei, E., Pérez-Alarcón, E., Puig, C., Vall, O., and García-Algar, O. (2003). Development and validation of a liquid chromatography–mass spectrometry assay for the determination of opiates and cocaine in meconium. *J. Chromatogr. B* *794*, 281–292.

Pirani, B.B.K., Campbell, D.M., and MacGillivray, I. (1973). PLASMA VOLUME IN NORMAL FIRST PREGNANCY. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* *80*, 884–887.

Portelli, M.A., Hodge, E., and Sayers, I. (2015). Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* *45*, 21–31.

Portrait, F., Teeuwiszen, E., and Deeg, D. (2011). Early life undernutrition and chronic diseases at older ages: The effects of the Dutch famine on cardiovascular diseases and diabetes. *Soc. Sci. Med.* *73*, 711–718.

Price, K., and Krishnan, K. (2011). An integrated QSAR–PBPK modelling approach for predicting the inhalation toxicokinetics of mixtures of volatile organic chemicals in the rat. *SAR QSAR Environ. Res.* *22*, 107–128.

- Prouillac, C., and Lecoœur, S. (2010). The Role of the Placenta in Fetal Exposure to Xenobiotics: Importance of Membrane Transporters and Human Models for Transfer Studies. *Drug Metab. Dispos.* 38, 1623.
- Qasqas, S.A., McPherson, C., Frishman, W.H., and Elkayam, U. (2004). Cardiovascular Pharmacotherapeutic Considerations During Pregnancy and Lactation. *Cardiol. Rev.* 12.
- Quindroit, P., Frédéric, B., and Brochot, C. (2016). Exposome. *Environ. Risques Santé.*
- Quindroit, P., Crépet, A., and Brochot, C. (2021). Estimating human exposure to pyrethroids' mixtures from biomonitoring data using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Environ. Res.* 192, 110281.
- Rager, J.E., Bangma, J., Carberry, C., Chao, A., Grossman, J., Lu, K., Manuck, T.A., Sobus, J.R., Szilagy, J., and Fry, R.C. (2020). Review of the environmental prenatal exposome and its relationship to maternal and fetal health. *Reprod. Toxicol.*
- Rappaport, S.M. (2011). Implications of the exposome for exposure science. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 21, 5–9.
- Rice D, and Barone S (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect.* 108, 511–533.
- Ring, C.L., Pearce, R.G., Setzer, R.W., Wetmore, B.A., and Wambaugh, J.F. (2017). Identifying populations sensitive to environmental chemicals by simulating toxicokinetic variability. *Environ. Int.* 106, 105–118.
- Robinson, O., Basagaña, X., Agier, L., de Castro, M., Hernandez-Ferrer, C., Gonzalez, J.R., Grimalt, J.O., Nieuwenhuijsen, M., Sunyer, J., Slama, R., et al. (2015). The Pregnancy Exposome: Multiple Environmental Exposures in the INMA-Sabadell Birth Cohort. *Environ. Sci. Technol.* 49, 10632–10641.
- Rolland, M., Lyon-Caen, S., Sakhi, A.K., Pin, I., Sabaredzovic, A., Thomsen, C., Slama, R., and Philippat, C. (2020). Exposure to phenols during pregnancy and the first year of life in a new type of couple-child cohort relying on repeated urine biospecimens. *Environ. Int.* 139, 105678.
- Roseboom, T.J., van der Meulen, J.H.P., Ravelli, A.C.J., Osmond, C., Barker, D.J.P., and Bleker, O.P. (2001). Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol. Cell. Endocrinol.* 185, 93–98.
- Saghir, S.A., Khan, S.A., and McCoy, A.T. (2012). Ontogeny of mammalian metabolizing enzymes in humans and animals used in toxicological studies. *Crit. Rev. Toxicol.* 42, 323–357.
- Saltelli, A., Chan, K., and Scott, E.M. (2008). Sensitivity Analysis.
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C.M., and Reichenberg, A. (2014). The Familial Risk of Autism. *JAMA* 311, 1770–1777.
- Sanghavi Monika, and Rutherford John D. (2014). Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation* 130, 1003–1008.

Santos, M.M., Castro, L.F.C., Vieira, M.N., Micael, J., Morabito, R., Massanisso, P., and Reis-Henriques, M.A. (2005). New insights into the mechanism of imposex induction in the dogwhelk *Nucella lapillus*. *Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol.* *141*, 101–109.

Scammell, M.K., Sennett, C.M., Petropoulos, Z.E., Kamal, J., and Kaufman, J.S. (2019). Environmental and Occupational Exposures in Kidney Disease. *Semin. Nephrol.* *39*, 230–243.

Schalkwijk, S., Buaben, A.O., Freriksen, J.J.M., Colbers, A.P., Burger, D.M., Greupink, R., and Russel, F.G.M. (2018). Prediction of Fetal Darunavir Exposure by Integrating Human Ex-Vivo Placental Transfer and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Clin. Pharmacokinet.* *57*, 705–716.

Schlender, J.-F., Meyer, M., Thelen, K., Krauss, M., Willmann, S., Eissing, T., and Jaehde, U. (2016). Development of a Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Approach to Assess the Pharmacokinetics of Drugs in Elderly Individuals. *Clin. Pharmacokinet.* *55*, 1573–1589.

Schlievert, P., Johnson, W., and Galask, R. (1977). Amniotic fluid antibacterial mechanisms: newer concepts. *Semin. Perinatol.* *1*, 59–70.

Schmitt, W. (2008). General approach for the calculation of tissue to plasma partition coefficients. *Toxicol. In Vitro* *22*, 1666–1666.

Scotcher, D., Jones, C., Rostami-Hodjegan, A., and Galetin, A. (2016). Novel minimal physiologically-based model for the prediction of passive tubular reabsorption and renal excretion clearance. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* *94*, 59–71.

Seeds, A.E. (1980). Current concepts of amniotic fluid dynamics. *Am. J. Obstet. Gynecol.* *138*, 575–586.

Semenza, J.C., Tolbert, P.E., Rubin, C.H., Guillette, L.J., Jr, and Jackson, R.J. (1997). Reproductive toxins and alligator abnormalities at Lake Apopka, Florida. *Environ. Health Perspect.* *105*, 1030–1032.

Simmons, J.E., Boyes, W.K., Bushnell, P.J., Raymer, J.H., Limsakun, T., McDonald, A., Sey, Y.M., and Evans, M.V. (2002). A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Trichloroethylene in the Male Long-Evans Rat. *Toxicol. Sci.* *69*, 3–15.

Sipes, N.S., Wambaugh, J.F., Pearce, R., Auerbach, S.S., Wetmore, B.A., Hsieh, J.-H., Shapiro, A.J., Svoboda, D., DeVito, M.J., and Ferguson, S.S. (2017). An Intuitive Approach for Predicting Potential Human Health Risk with the Tox21 10k Library. *Environ. Sci. Technol.* *51*, 10786–10796.

Siroux, V., Agier, L., and Slama, R. (2016). The exposome concept: a challenge and a potential driver for environmental health research. *Eur. Respir. Rev.* *25*, 124.

Slama, R. (2017a). Les outils de la recherche en santé environnementale : L'épidémiologie. In *Le Mal Du Dehors*, pp. 89–114.

Slama, R. (2017b). Les outils de la recherche en santé environnementale : Les sciences de l'environnement. In *Le Mal Du Dehors*, pp. 69–76.

Slama, R. (2017c). Gérer les risques sanitaires : Fixer et atteindre le risque “acceptable.” In *Le Mal Du Dehors*, pp. 309–325.

Slama, R., and Cordier, S. (2013). Impact des facteurs environnementaux physiques et chimiques sur le déroulement et les issues de grossesse. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* *42*, 413–444.

Soechitram, S.D., Athanasiadou, M., Hovander, L., Bergman, A., and Sauer, P.J.J. (2004). Fetal Exposure to PCBs and Their Hydroxylated Metabolites in a Dutch Cohort. *Environ. Health Perspect.* *112*, 1208–1212.

Spohr, H.-L., and Steinhausen, H.-C. (2008). Fetal alcohol spectrum disorders and their persisting sequelae in adult life. *Dtsch. Arzteblatt Int.* *105*, 693–698.

Ssebugere, P., Sillanpää, M., Matovu, H., and Mubiru, E. (2019). Human and environmental exposure to PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in Africa: A review. *Chemosphere* *223*, 483–493.

Stern Alan H. (2005). A Revised Probabilistic Estimate of the Maternal Methyl Mercury Intake Dose Corresponding to a Measured Cord Blood Mercury Concentration. *Environ. Health Perspect.* *113*, 155–163.

Strikwold, M., Spenkelink, B., Woutersen, R.A., Rietjens, I.M.C.M., and Punt, A. (2013). Combining in vitro embryotoxicity data with physiologically based kinetic (PBK) modelling to define in vivo dose–response curves for developmental toxicity of phenol in rat and human. *Arch. Toxicol.* *87*, 1709–1723.

Strikwold, M., Spenkelink, B., de Haan, L.H.J., Woutersen, R.A., Punt, A., and Rietjens, I.M.C.M. (2017). Integrating in vitro data and physiologically based kinetic (PBK) modelling to assess the in vivo potential developmental toxicity of a series of phenols. *Arch. Toxicol.* *91*, 2119–2133.

Swan, S.H. (2008). Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ. Res.* *108*, 177–184.

Swan, S.H., Sathyanarayana, S., Barrett, E.S., Janssen, S., Liu, F., Nguyen, R.H.N., Redmon, J.B., and TIDES Study Team (2015). First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* *30*, 963–972.

Sweeney, L.M., Kirman, C.R., Gannon, S.A., Thrall, K.D., Gargas, M.L., and Kinzell, J.H. (2009). Development of a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for methyl iodide in rats, rabbits, and humans. *Inhal. Toxicol.* *21*, 552–582.

Syme, M.R., Paxton, J.W., and Keelan, J.A. (2004). Drug Transfer and Metabolism by the Human Placenta. *Clin. Pharmacokinet.* *43*, 487–514.

Tan, Y.-M., Chan, M., Chukwudebe, A., Domoradzki, J., Fisher, J., Hack, C.E., Hinderliter, P., Hirasawa, K., Leonard, J., Lumen, A., et al. (2020). PBPK model reporting template for chemical risk assessment applications. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* *115*, 104691.

Tohon, H., Nong, A., Moreau, M., Valcke, M., and Haddad, S. (2018). Reverse dosimetry modeling of toluene exposure concentrations based on biomonitoring levels from the Canadian health measures survey. *J. Toxicol. Environ. Health A* *81*, 1066–1082.

- Tordjman, I. (2009). *Cancers et substances chimiques* (Institut National du Cancer).
- Ubags, N.D.J., Alejandre Alcazar, M.A., Kallapur, S.G., Knapp, S., Lanone, S., Lloyd, C.M., Morty, R.E., Pattaroni, C., Reynaert, N.L., Rottier, R.J., et al. (2020). Early origins of lung disease: towards an interdisciplinary approach. *Eur. Respir. Rev.* 29, 200191.
- Unadkat, J.D., Dahlin, A., and Vijay, S. (2004). Placental drug transporters. *Curr. Drug Metab.* 5, 125–131.
- Unadkat, J.D., Wara, D.W., Hughes, M.D., Mathias, A.A., Holland, D.T., Paul, M.E., Connor, J., Huang, S., Nguyen, B.-Y., Watts, D.H., et al. (2007). Pharmacokinetics and safety of indinavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 783–786.
- Underwood, M.A., Gilbert, W.M., and Sherman, M.P. (2005). Amniotic Fluid: Not Just Fetal Urine Anymore. *J. Perinatol.* 25, 341–348.
- Valentin, J. (2002). Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values: ICRP Publication 89. *Ann. ICRP* 32, 1–277.
- Valentino, S. (2016). Effets multigénérationnels d’une exposition maternelle aux gaz d’échappement de moteur diesel pendant la gestation sur le développement foeto-placentaire dans un modèle lapin. Université Paris-Saclay.
- Vandenberg, L.N. (2014). Chapter Five - Low-Dose Effects of Hormones and Endocrine Disruptors. In *Vitamins & Hormones*, G. Litwack, ed. (Academic Press), pp. 129–165.
- Vermeulen, R., Stewart, P., and Kromhout, H. (2002). Dermal exposure assessment in occupational epidemiologic research. *Scand. J. Work. Environ. Health* 371–385.
- Verner, M.-A., Charbonneau, M., López-Carrillo, L., and Haddad, S. (2008). Physiologically based pharmacokinetic modeling of persistent organic pollutants for lifetime exposure assessment: a new tool in breast cancer epidemiologic studies. *Environ. Health Perspect.* 116, 886–892.
- Verner, M.-A., Loccisano, A.E., Morken, N.-H., Yoon, M., Wu, H., McDougall, R., Maisonet, M., Marcus, M., Kishi, R., Miyashita, C., et al. (2015). Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with Lower Birth Weight: An Evaluation of Potential Confounding by Glomerular Filtration Rate Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK). *Environ. Health Perspect.* 123, 1317–1324.
- Vernet, C. (2018). Exposition à des perturbateurs endocriniens non-persistants pendant la grossesse : Variabilité intra-individuelle et effets sur la santé respiratoire de l’enfant. Université Grenoble Alpes.
- Vernet, C., Philippat, C., Agier, L., Calafat, A.M., Ye, X., Lyon-Caen, S., Hainaut, P., Siroux, V., Schisterman, E.F., and Slama, R. (2019). An Empirical Validation of the Within-subject Biospecimens Pooling Approach to Minimize Exposure Misclassification in Biomarker-based Studies. *Epidemiology* 30.
- Vienneau, D., de Hoogh, K., and Briggs, D. (2009). A GIS-based method for modelling air pollution exposures across Europe. *Sci. Total Environ.* 408, 255–266.

- Vineis, P., Chadeau-Hyam, M., Gmuender, H., Gulliver, J., Herceg, Z., Kleinjans, J., Kogevinas, M., Kyrtopoulos, S., Nieuwenhuijsen, M., Phillips, D.H., et al. (2017). The exposome in practice: Design of the EXPOsOMICS project. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 220, 142–151.
- Vizcaino, E., Grimalt, J.O., Fernández-Somoano, A., and Tardon, A. (2014). Transport of persistent organic pollutants across the human placenta. *Environ. Int.* 65, 107–115.
- Vrijheid, M. (2014). The exposome: a new paradigm to study the impact of environment on health. *Thorax* 69, 876.
- Vrijheid, M., Slama, R., Robinson, O., Chatzi, L., Coen, M., van den Hazel, P., Thomsen, C., Wright, J., Athersuch, T.J., Avellana, N., et al. (2014). The human early-life exposome (HELIX): project rationale and design. *Environ. Health Perspect.* 122, 535–544.
- Wadelius, M., Darj, E., Frenne, G., and Rane, A. (1997). Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 62, 400–407.
- Ward, K.W., Blumenthal, G.M., Welsch, F., and Pollack, G.M. (1997). Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Describe the Disposition of Methanol in Pregnant Rats and Mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 145, 311–322.
- Wetmore, B.A., Wambaugh, J.F., Allen, B., Ferguson, S.S., Sochaski, M.A., Setzer, R.W., Houck, K.A., Strope, C.L., Cantwell, K., Judson, R.S., et al. (2015). Incorporating High-Throughput Exposure Predictions With Dosimetry-Adjusted In Vitro Bioactivity to Inform Chemical Toxicity Testing. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 148, 121–136.
- Wild, C.P. (2005). Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiol. Biomark. Amp Prev.* 14, 1847.
- Wilkinson, G.R. (1987). Clearance approaches in pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 39, 1.
- Willemin, M.-E. (2014). Modélisation de la toxicocinétique des isomères cis et trans de la perméthrine et de ses métabolites chez le rat et de leur métabolisme sur hépatocytes humains. Université Technologique de Compiègne.
- Wittassek, M., Angerer, J., Kolossa-Gehring, M., Schäfer, S.D., Klockenbusch, W., Dobler, L., Günzel, A.K., Müller, A., and Wiesmüller, G.A. (2009). Fetal exposure to phthalates – a pilot study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 212, 492–498.
- Woodruff, T.J., and Bois, F.Y. (1993). Optimization issues in physiological toxicokinetic modeling: a case study with benzene. *Toxicol. Lett.* 69, 181–196.
- Woodruff Tracey J., Zota Ami R., and Schwartz Jackie M. (2011). Environmental Chemicals in Pregnant Women in the United States: NHANES 2003–2004. *Environ. Health Perspect.* 119, 878–885.
- Wu, Q., Liu, J., Wang, X., Feng, L., Wu, J., Zhu, X., Wen, W., and Gong, X. (2020). Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects. *Biomed. Eng. Online* 19, 9–9.

Yin, S., Zhang, J., Guo, F., Poma, G., Covaci, A., and Liu, W. (2020). Transplacental transfer mechanism of organochlorine pesticides: An in vitro transcellular transport study. *Environ. Int.* *135*, 105402.

Yoon, M., Schroeter, J.D., Nong, A., Taylor, M.D., Dorman, D.C., Andersen, M.E., and Clewell, H.J., III (2011). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Fetal and Neonatal Manganese Exposure in Humans: Describing Manganese Homeostasis during Development. *Toxicol. Sci.* *122*, 297–316.

Yoon, M., Campbell, J.L., Andersen, M.E., and Clewell, H.J. (2012). Quantitative in vitro to in vivo extrapolation of cell-based toxicity assay results. *Crit. Rev. Toxicol.* *42*, 633–652.

You, L., Gazi, E., Archibeque-Engle, S., Casanova, M., Conolly, R.B., and Heck, H. d'A. (1999). Transplacental and Lactational Transfer of p,p'-DDE in Sprague–Dawley Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* *157*, 134–144.

Young, J.F., Branham, W.S., Sheehan, D.M., Baker, M.E., Wosilait, W.D., and Luecke, R.H. (1997). PHYSIOLOGICAL “CONSTANTS” FOR PBPK MODELS FOR PREGNANCY. *J. Toxicol. Environ. Health* *52*, 385–401.

Yun, Y.E., Cotton, C.A., and Edginton, A.N. (2014). Development of a decision tree to classify the most accurate tissue-specific tissue to plasma partition coefficient algorithm for a given compound. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* *41*, 1–14.

Zang, Q., Mansouri, K., Williams, A.J., Judson, R.S., Allen, D.G., Casey, W.M., and Kleinstreuer, N.C. (2017). In Silico Prediction of Physicochemical Properties of Environmental Chemicals Using Molecular Fingerprints and Machine Learning. *J. Chem. Inf. Model.* *57*, 36–49.

Zeman, F.A., Boudet, C., Tack, K., Floch Barneaud, A., Brochot, C., Péry, A.R.R., Oleko, A., and Vandentorren, S. (2013). Exposure assessment of phthalates in French pregnant women: Results of the ELFE pilot study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* *216*, 271–279.

Zhang, Z., and Unadkat, J.D. (2017). Verification of a Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Passive Placental Permeability Drugs. *Drug Metab. Dispos.* *45*, dmd.116.073957.

Zhang, Z., Imperial, M.Z., Patilea-Vrana, G.I., Wedagedera, J., Gaohua, L., and Unadkat, J.D. (2017). Development of a Novel Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model I: Insights into Factors that Determine Fetal Drug Exposure through Simulations and Sensitivity Analyses. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* *45*, 920–938.

Zhao, Y., Ruan, X., Li, Y., Yan, M., and Qin, Z. (2013). Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in Aborted Human Fetuses and Placental Transfer during the First Trimester of Pregnancy. *Environ. Sci. Technol.* *47*, 5939–5946.

X. Annexes

Annexe 1 : Valorisation des travaux de thèse

Article scientifique publié

Codaccioni, M., Bois, F., Brochot, C. (2019). Placental transfer of xenobiotics in pregnancy physiologically-based pharmacokinetic models: Structure and data. **Computational Toxicology**. 12. 100111. 10.1016/j.comtox.2019.100111.

Codaccioni, M., Brochot, C (2021). Assessing the impacts on fetal dosimetry of the modelling of the placental transfers of xenobiotics in a pregnancy physiologically based pharmacokinetic model. **Toxicology and Applied Pharmacology**. Volume 409, 2020, 115318, ISSN 0041-008X, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115318>.

Article de congrès publié

Achille, J., Braish, T., Codaccioni, M., Desqueyroux, H., Glorennec, P., Hanoune, B., Hulin, M., Mandin, C., Nicolas, M., Pourchet, M., Raffy, G., Regrain, C., Wei, W. Conférence sur les environnements bâtis, naturels et sociaux 18-23 août 2019, Kaunas (Lituanie). **Environnement, Risques & Santé**. Volume 19, numéro 1, Janvier-Février 2020.

Communication orale dans un congrès international

International Societies of Exposure Science (ISES) Conference (Kaunas, Août 2019). Development and evaluation of a pregnancy Physiologically Based Toxicokinetic (pPBTK) model for high-throughput application.
Codaccioni M., Brochot C.

Communication affichée dans un congrès national

Poster au congrès du *Groupe de Métabolisme et Pharmacocinétique (GMP)* (Paris, Octobre 2018). Development of a pregnancy-Physiologically Based Toxicokinetic (p-PBTK) model for high-throughput screening of chemicals. Marc Codaccioni, Céline Brochot.

Annexe 2 : Matériel supplémentaire du chapitre IV

Placental transfer of xenobiotics in animal and human physiologically based pharmacokinetic models of pregnancy

Marc Codaccioni, Frédéric Bois, Céline Brochot

Group 1 equations

In the following equations, F_{mat} and F_{fet} represent respectively the maternal and the fetal blood flows to the placenta expressed in $[v].[t]^{-1}$, C_x (with x suffix corresponding to a compartment) refers to the internal compartmental chemical concentration expressed in $[m].[v]$, Q_x (with x suffix corresponding to a compartment) represents the quantity of substance in a specific compartment, expressed in $[m]$, K_{xy} (with x and y corresponding to two different compartments) refers to the apparent diffusional transfer constant expressed in $[v].[t]^{-1}$ and $PC_{xt:b}$ (with x suffix corresponding to a compartment) is the placental tissue to blood partition coefficient.

The mb, fb, mp, mpb, p, fpb and fp refer to maternal blood, fetal blood, maternal placental tissue, maternal placental blood, placental tissue, fetal placental blood and fetal placental tissue compartments respectively.

Class A model:

$$\begin{aligned}\frac{dQ_{mp}}{dt} &= K_{mpb,mp} \times \left(C_{mpb} - \frac{C_{mp}}{PC_{mp:t,b}} \right) \\ \frac{dQ_{mpb}}{dt} &= F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK:t,b}} - C_{mpb} \right) - \frac{dQ_{mp}}{dt} - transfer_{mpb:fpb} \\ \frac{dQ_{fpb}}{dt} &= F_{fet} \times \left(\frac{C_{fetalPBPK}}{PC_{fetalPBPK:t,b}} - C_{fpb} \right) - \frac{dQ_{fp}}{dt} + transfer_{mpb:fpb} \\ \frac{dQ_{fp}}{dt} &= K_{fpb,fp} \times \left(C_{fpb} - \frac{C_{fp}}{PC_{fp:t,b}} \right) \\ transfer_{mpb:fpb} &= K_{mpb,fpb} \times (C_{mpb} - C_{fpb})\end{aligned}$$

Parameterization of apparent diffusional transfer constants from Gray et al. (1995) is:

$$\begin{aligned}K_{mpb,mp} &= k_{pla} \times V_{mpb} \\ K_{fpb,fp} &= k_{pla} \times V_{fpb} \\ K_{mpb,fpb} &= k_{mfpla} \times V_{mpb}\end{aligned}$$

Where k_{pla} and k_{mfpla} parameters are transfer rate, constants expressed in $[t]^{-1}$, and V_x (with x suffix corresponding to a compartment) refers to the compartmental volume, expressed in $[v]$.

Class B model:

$$\frac{dQ_{mp}}{dt} = K_{mp,mpb} \times \left(C_{mpb} - \frac{C_{mp}}{PC_{mp:t,b}} \right)$$

$$\frac{dQ_{mpb}}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPk}}{PC_{maternalPBPk_{t:b}}} - C_{mpb} \right) - \frac{dQ_{mp}}{dt} - transfer_{mpb:fp}$$

$$\frac{dQ_{fp}}{dt} = transfer_{mpb:fp} - transfer_{fp:fpb}$$

$$\frac{dQ_{fpb}}{dt} = F_{fet} \times \left(\frac{C_{fetalPBPk}}{PC_{fetalPBPk_{t:b}}} - C_{fpb} \right) + transfer_{fp:fpb}$$

$$transfer_{mpb:fp} = K_{mpb,fp} \times \left(C_{mpb} - \frac{C_{fp}}{PC_{fp_{t:b}}} \right)$$

$$transfer_{fp:fpb} = K_{fp,fpb} \times \left(\frac{C_{fp}}{PC_{fp_{t:b}}} - C_{fpb} \right)$$

$P_{mp,mpb}$, $P_{mpb,fp}$ and $P_{fp,fpb}$ refer to the substance permeabilities in $[l].[t]^{-1}$ ($[l]$ stands for length) and are computed according to Dallmann et al. (2017):

$$K_{mp,mpb} = P_{mp,mpb} \times SA$$

$$K_{mpb,fp} = P_{mpb,fp} \times SA$$

$$K_{fp,fpb} = P_{fp,fpb} \times SA$$

$$P_{mp,mpb} = P_{mpb,fp} = P_{fp,fpb} = \left(\frac{MW_{eff}}{336} \right)^{-6} \times \frac{10^{\log MA}}{5} \times 10^{-6}$$

Where SA represents the materno-fetal surface of exchange in $[l]^2$, MW_{eff} and $\log MA$ are respectively the effective molecular weight of a substance and the logarithm of its affinity to membranes.

Class C model:

$$\frac{dQ_{mpb}}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPk}}{PC_{maternalPBPk_{t:b}}} - C_{mpb} \right) - transfer_{mpb:p}$$

$$\frac{dQ_p}{dt} = transfer_{mpb:p} - transfer_{p:fb}$$

$$\frac{dQ_{fb}}{dt} = F_{fet} \times \left(\frac{C_{fetalPBPk}}{PC_{fetalPBPk_{t:b}}} - C_{fb} \right) - transfer_{fb:p}$$

$$transfer_{mpb:p} = K_{mpb,p} \times \left(C_{mpb} - \frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} \right)$$

$$transfer_{p:fb} = K_{p,fb} \times \left(\frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} - C_{fb} \right)$$

$$transfer_{fb:p} = K_{fb,p} \times \left(\frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} - C_{fb} \right)$$

The calculation of $K_{mpb,p}$, $K_{p,fb}$ and $K_{fb,p}$ is based on Clewell et al. (2003). $K_{p,fb}$ and $K_{fb,p}$ are set to different values to consider an asymmetrical materno-fetal exchange of the chemical.

$$K_{mpb,p} = PAPc \times BW_{fetal}^{0.75}$$

$$K_{p,fb} = Cltransc_{p,fb} \times BW_{fetal}^{0.75}$$

$$K_{fb,p} = Cltransc_{fb,p} \times BW_{fetal}^{0.75}$$

Where $PAPc$ is the permeability surface area exchange in $[v].[t]^{-1}.[m]^{-1}$ between the maternal placental blood and the placental tissue, $Cltransc_{p,fb}$ and $Cltransc_{fb,p}$ are the asymmetrical clearances occurring between the placental tissue and the fetal placental blood, expressed in $[v].[t]^{-1}.[m]^{-1}$.

Class D model:

$$\frac{dQ_p}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPk}}{PC_{maternalPBPk_{t:b}}} - \frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} \right) - transfer_{p:fb}$$

$$\frac{dQ_{fb}}{dt} = F_{fet} \times \left(\frac{C_{fetalPBPk}}{PC_{fetalPBPk_{t:b}}} - C_{fb} \right) - transfer_{fb:p}$$

$$transfer_{p:fb} = K_{p,fb} \times \left(\frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} - C_{fb} \right)$$

$$transfer_{fb:p} = K_{fb,p} \times \left(\frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} - C_{fb} \right)$$

For $K_{p,fb}$ and $K_{fb,p}$, Martinez et al. (2017), for example, used clearances used in animals.

Class E model:

$$\frac{dQ_{mpb}}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPk}}{PC_{maternalPBPk_{t:b}}} - C_{mpb} \right) - transfer_{mpb:p}$$

$$\frac{dQ_p}{dt} = F_{fet} \times \left(\frac{C_{fetalPBPk}}{PC_{fetalPBPk_{t:b}}} - \frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} \right) + transfer_{mpb:p}$$

$$transfer_{mpb:p} = K_{mpb,p} \times \left(C_{mpb} - \frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} \right)$$

$K_{mpb,p}$ setting corresponds to the methodology found in Lumen et al. (2013):

$$K_{mpb,p} = PAC \times BW_{fetal}^{0.75}$$

Where PAC is the permeability surface area exchange in $[v].[t]^{-1}.[m]^{-1}$ between the maternal placental blood and the fetal placental tissue.

Class F model:

$$\frac{dQ_{mp}}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPk}}{PC_{maternalPBPk_{t:b}}} - \frac{C_{mp}}{PC_{mp_{t:b}}} \right) - transfer_{mp:fp}$$

$$\frac{dQ_{fp}}{dt} = F_{fet} \times \left(\frac{C_{fetalPBPk}}{PC_{fetalPBPk_{t:b}}} - \frac{C_{fp}}{PC_{fp_{t:b}}} \right) + transfer_{mp:fp}$$

$$transfer_{mp:fp} = K_{mp,fp} \times (C_{mp} - C_{fp})$$

$K_{mp,fp}$ calculation is based on De Sousa Mendes. (2015):

$$K_{mp,fp} = Dcot \times \frac{V_{pl}}{V_{cot}}$$

Where Dcot stands for the *ex vivo* diffusion parameter measured in a cotyledon. V_{pl} and V_{cot} refer to the placental volume and the cotyledon volume respectively.

Class G model:

$$\frac{dQ_{mb}}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK_{t:b}}} - C_{mb} \right) - transfer_{mb:fb}$$

$$\frac{dQ_{fb}}{dt} = F_{fet} \times \left(\frac{C_{fetalPBPK}}{PC_{fetalPBPK_{t:b}}} - C_{fb} \right) - transfer_{fb:mb}$$

$$transfer_{mb:fb} = K_{mb,fb} \times (C_{mb} - C_{fb})$$

$$transfer_{fb:mb} = K_{fb,mb} \times (C_{fb} - C_{mb})$$

In Schalkwijk et al. (2017) $K_{mb,fb}$ is parameterized by a maternal blood to fetal blood clearance (Cl_{mf}) and $K_{fb,mb}$ a fetal blood to maternal blood clearance (Cl_{fm}).

Class H model:

$$\frac{dQ_p}{dt} = F_{mat} \times \frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK_{t:b}}} + F_{fet} \times \frac{C_{fetalPBPK}}{PC_{fetalPBPK_{t:b}}} - (F_{mat} + F_{fet}) \times \frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}}$$

The double blood flow limited design of the placenta compartment implies that there is no need for transfer constant for exchange between maternal and fetal blood. Kim et al. (1996) used this structure for a rabbit p-PBTK model.

Group 2 equations

In the following equations, F_{mat} represents the maternal blood flow to the placenta expressed in $[v].[t]^{-1}$, C_x (with x suffix corresponding to a compartment) refers to the internal compartmental chemical concentration expressed in $[m].[v]^{-1}$, Q_x (with x suffix corresponding to a compartment) represents the amount of substance in a specific compartment expressed in $[m]$, K_{xy} (with x and y corresponding to two different compartments) refers to the apparent diffusional transfer constants expressed in $[v].[t]^{-1}$ and $PC_{x:t,b}$ (with x suffix corresponding to a compartment) is the placental tissue to blood partition coefficient between tissue and blood.

The fetoplacentalunit, p, pb, f and fb refer to the fetoplacental unit, placenta, placental blood, fetus and fetal blood compartments respectively.

Class I model:

$$\frac{dQ_{fetoplacentalunit}}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK_{t:b}}} - \frac{C_{fetoplacentalunit}}{PC_{fetoplacentalunit_{t:b}}} \right)$$

Class J model:

$$\mathbf{J1} \quad \frac{dQ_p}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK_{t:b}}} - \frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} \right) - K_{p,f} \times (C_p - C_f)$$

$$\mathbf{J2} \quad \frac{dQ_p}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK_{t:b}}} - C_p \right) - K_{p,f} \times \left(C_p - \frac{C_f}{PC_{f_{t:b}}} \right)$$

$$\mathbf{J3} \quad \frac{dQ_p}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK_{t:b}}} - \frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} \right) - K_{p,f} \times \left(\frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} - \frac{C_f}{PC_{f_{t:b}}} \right)$$

$$\mathbf{J4} \quad \frac{dQ_p}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK_{t:b}}} - \frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} \right) - K_{p,f} \times \left(C_p - \frac{C_f}{PC_{f_{t:b}}} \right)$$

Class K model:

$$\frac{dQ_{pb}}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK_{t:b}}} - C_{pb} \right) - transfer_{pb:p}$$

$$\frac{dQ_p}{dt} = transfer_{pb:p} - transfer_{p:fb}$$

$$\frac{dQ_{fb}}{dt} = transfer_{p:fb}$$

$$transfer_{pb:p} = K_{pb,p} \times \left(C_{pb} - \frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} \right)$$

$$transfer_{p:fb} = K_{p,fb} \times \left(\frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} - C_{fb} \right)$$

Class L model:

$$\frac{dQ_{pb}}{dt} = F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK_{t:b}}} - C_{pb} \right) - transfer_{pb:p}$$

$$\frac{dQ_p}{dt} = transfer_{pb:p} - transfer_{p:f}$$

$$\frac{dQ_f}{dt} = transfer_{p:f}$$

$$transfer_{pb:p} = K_{pb,p} \times \left(C_{pb} - \frac{C_p}{PC_{p_{t:b}}} \right)$$

$$transfer_{p:f} = K_{p,f} \times \left(C_p - C_f / PC_{f_{t:b}} \right)$$

Class P model equations

In the following equations, F_{mat} represents the maternal blood flow to the placenta expressed in $[v].[t]^{-1}$, C_x (with x suffix corresponding to a compartment) refers to the internal compartmental chemical concentration expressed in $[m].[v]^{-1}$, Q_x (with x suffix corresponding to a compartment) represents the amount of substance in a specific compartment expressed in $[m]$, K_{xy} (with x and y corresponding to two different compartments) refers to the apparent diffusional transfer constants expressed in $[v].[t]^{-1}$ and $PC_{x:t:b}$ (with x suffix corresponding to a compartment) is the placental tissue to blood partition coefficient between tissue and blood.

The mp, ivs and fp refer to maternal placenta, intervillous space and fetal placenta compartments respectively.

$$\begin{aligned}\frac{dQ_{PBPKmat}}{dt} &= F_{mat} \times \left(\frac{C_{mp}}{PC_{mp,t,b}} - \frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK,t,b}} \right) \\ \frac{dQ_{mp}}{dt} &= F_{mat} \times \left(\frac{C_{maternalPBPK}}{PC_{maternalPBPK,t,b}} - \frac{C_{mp}}{PC_{mp,t,b}} \right) - transfer_{mp:ivs} \\ \frac{dQ_{ivs}}{dt} &= transfer_{mp:ivs} - transfer_{ivs:fp} \\ \frac{dQ_{fp}}{dt} &= F_{fet} \times \left(\frac{C_{fetalPBPK}}{PC_{fetalPBPK,t,b}} - \frac{C_{fp}}{PC_{fp,t,b}} \right) + transfer_{ivs:fp} \\ \frac{dQ_{PBPKfet}}{dt} &= F_{fet} \times \left(\frac{C_{fp}}{PC_{fp,t,b}} - \frac{C_{fetalPBPK}}{PC_{fetalPBPK,t,b}} \right) \\ transfer_{mp:ivs} &= K_{mp,ivs} \times \left(\frac{C_{mp}}{PC_{mp,t,b}} - C_{ivs} \right) \\ transfer_{ivs:fp} &= K_{ivs,fp} \times \left(C_{ivs} - \frac{C_{fp}}{PC_{fp,t,b}} \right)\end{aligned}$$

Exposure scenario

A single dose of 0.6 mg of a theoretical substance is administrated orally.

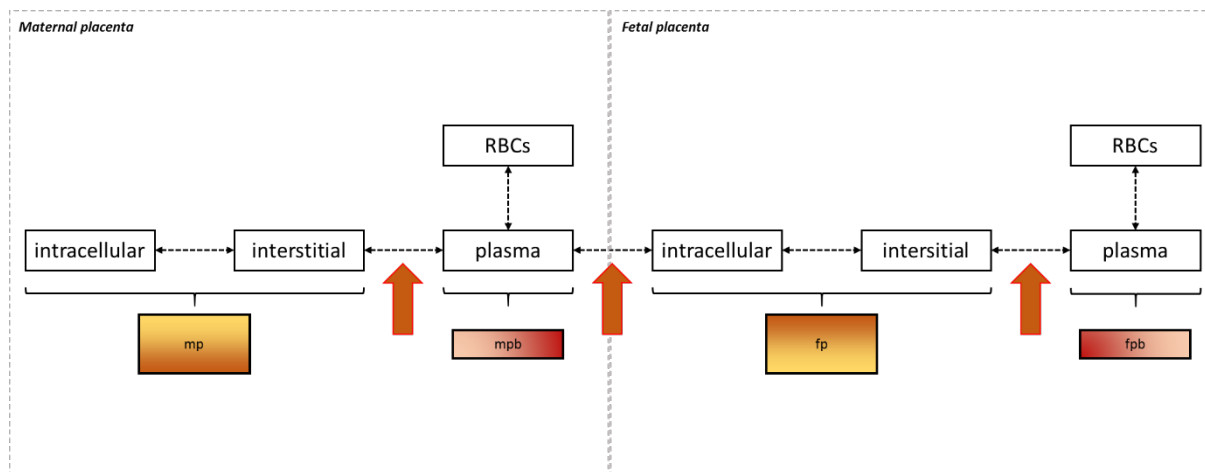


Figure S1: Dallmann et al. representation of placental transfer. Orange arrows show the three diffusional transfer parameters considered in our classification.

Table S1: Parameterization of partition coefficients (PC, unitless) for group 1 & 2 models simulations.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J1	J2	J3	J4	K	L
PBPKmat	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
mp	3	3	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
mpb	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
p	-	-	3	3	3	-	-	3	-	3	3	3	3	3	3
fpb	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
fp	3	3	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fetoplacental unit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
f	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	8	-	8
PBPKfet	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	-	-	-	-	-

Table S2: Parameterization of volumes (Vol, in L) for group 1 & 2 models simulations.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J1	J2	J3	J4	K	L
PBPKmat	65	65	65	65	65	65	60	65	65	65	65	65	65	65	65
mp	0.12	0.12	-	-	-	0.37	-	-	-	-	-	-	-	-	-
mpb	0.25	0.25	0.25	-	0.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
mb	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-
p	-	-	0.46	0.71	0.46	-	-	0.71	-	0.71	0.71	0.71	0.71	0.4	0.4
pb	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.31	0.31
fpb	0.06	0.06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
fp	0.28	0.28	-	-	-	0.34	-	-	-	-	-	-	-	-	-
fb	-	-	0.25	0.25	-	-	0.25	-	-	-	-	-	-	0.25	-
Fetoplacental unit	-	-	-	-	-	-	-	-	3.71	-	-	-	-	-	-
f	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	3	3	-	3
PBPKfet	3	3	2.75	2.75	3	3	2.75	3	-	-	-	-	-	-	-

Table S3: Time to reach steady-state in fetal compartment in group 2 models. Fetal compartment corresponds to *Fetoplacental unit* in class I models, *fb* in class K models and *f* in J and L models.

Time to reach steady-state	Placental transfer structure classes
Instantaneously	I
< 40 hours	J1, K
≈ 180 hours	J2, J3, J4
> 400 hours	L

Table S4: Parameterization of volumes (Vol, in L) and partition coefficients (PC, unitless) for P model simulations.

Compartment	Vol	PC
Maternal PBPK	65	10
mp	0.12	3
ivs	0.31	-
fp	0.28	3
Fetal PBPK	3	8

Class B model GNU MCSim code:

```

"transferB.in" file:
Integrate (Lsodes, 1e-12, 1e-12, 1);
OutputFile("transferB_ss.out");
inf = 0;
dose = 0.6;
PC_PBPkmat = 10;
PC_mp = 3;
PC_fp = 3;
PC_PBPkfet = 8;
F_mat = 45;
F_fet = 30;
V_PBPkmat = 65;
V_mp = 0.12;
V_mpb = 0.25;
V_fpb = 0.06;
V_fp = 0.28;
V_PBPkfet = 3;
K_mp_mpb = 1;
K_mpb_fp = 1;
K_fp_fpb = 1;

Experiment {
  StartTime (0);
  PrintStep(Q_check, C_PBPkmat, C_mp, C_mpb, C_fpb, C_fp, C_PBPkfet, 0,
2400, 0.1);
}
End.

"transferB.model" file:
States = {
  Q_inf,
  Q_PBPkmat,
  Q_mp,
  Q_mpb,
  Q_fpb,
  Q_fp,
  Q_PBPkfet
}; # End of States

Outputs = {
  C_PBPkmat,
  C_mp,
  C_mpb,
  C_fpb,

```

```

C_fp,
C_PBPkfet,
Q_check,
Q_placenta
}; # End of Outputs

#~~~~~# PARAMETERS #~~~~~#
inf;
dose;
PC_PBPkmat;
PC_mp;
PC_fp;
PC_PBPkfet;
F_mat;
F_fet;
V_PBPkmat;
V_mp;
V_mpb;
V_fpb;
V_fp;
V_PBPkfet;
K_mp_mpb;
K_mpb_fp;
K_fp_fpb;

Initialize {
  Q_PBPkmat = dose;
}; # End of model initialization

Dynamics {
  C_PBPkmat = Q_PBPkmat / V_PBPkmat;
  C_mp = Q_mp / V_mp;
  C_mpb = Q_mpb / V_mpb;
  C_fpb = Q_fpb / V_fpb;
  C_fp = Q_fp / V_fp;
  C_PBPkfet = Q_PBPkfet / V_PBPkfet;
  #~~~~~# STRUCTURE #~~~~~#
  dt(Q_inf) = inf;
  transfer_mpb_fp = K_mpb_fp * (C_mpb - (C_fp/PC_fp));
  transfer_fp_fpb = K_fp_fpb * ((C_fp/PC_fp) - C_fpb);
  dt(Q_PBPkmat) = dt(Q_inf) + F_mat * (C_mpb - (C_PBPkmat/PC_PBPkmat));
  dt(Q_mp) = K_mp_mpb * (C_mpb - (C_mp/PC_mp));
  dt(Q_mpb) = F_mat * ((C_PBPkmat/PC_PBPkmat) - C_mpb) - dt(Q_mp) -
transfer_mpb_fp;
  dt(Q_fpb) = F_fet * ((C_PBPkfet/PC_PBPkfet) - C_fpb) + transfer_fp_fpb;
  dt(Q_fp) = transfer_mpb_fp - transfer_fp_fpb;

```



```
dt(Q_PBPkfet) = F_fet * (C_fpb - (C_PBPkfet/PC_PBPkfet));  
}; # End of Dynamics  
  
CalcOutputs {  
  Q_placenta = Q_mp + Q_mpb + Q_fpb + Q_fp;  
  Q_check = (Q_inf + dose) - (Q_PBPkmat + Q_PBPkfet + Q_placenta);  
} # End of CalcOutputs  
End.
```

Annexe 3 : Matériel supplémentaire du chapitre V

Assessing the impacts on fetal dosimetry of the modelling of the placental transfers of xenobiotics in a pregnancy physiologically based pharmacokinetic model

Marc Codaccioni*, Céline Brochot*

*Models for Ecotoxicology and Toxicology unit (DRC/VIVA/METO), Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, 60550 Verneuil-en-Halatte, France.

Physiological parameters

Time-dependent physiological equations are expressed according to fertilization age (FD in days, FW in weeks) or gestational age (GD in days, GW in weeks). Considering that a year equals to 365.25 days and a month equals to 4.35 weeks, a 9 months pregnancy (since ovum fertilization) ended at FW = 39.13 weeks (GW = 41.22 weeks).

Enzymatic activities

Metabolism was assumed to vary during pregnancy. The changes in 2D6 activity equation was taken from (Abduljalil et al. 2012), whereas 1A and 3A equations were taken from (Dallmann et al. 2018). The 2C19, 2E1, 2B6 and 2A6 activity changes data were taken from (Dallmann et al. 2018). We built polynomial equation based on the 1A equation to visually fit those data.

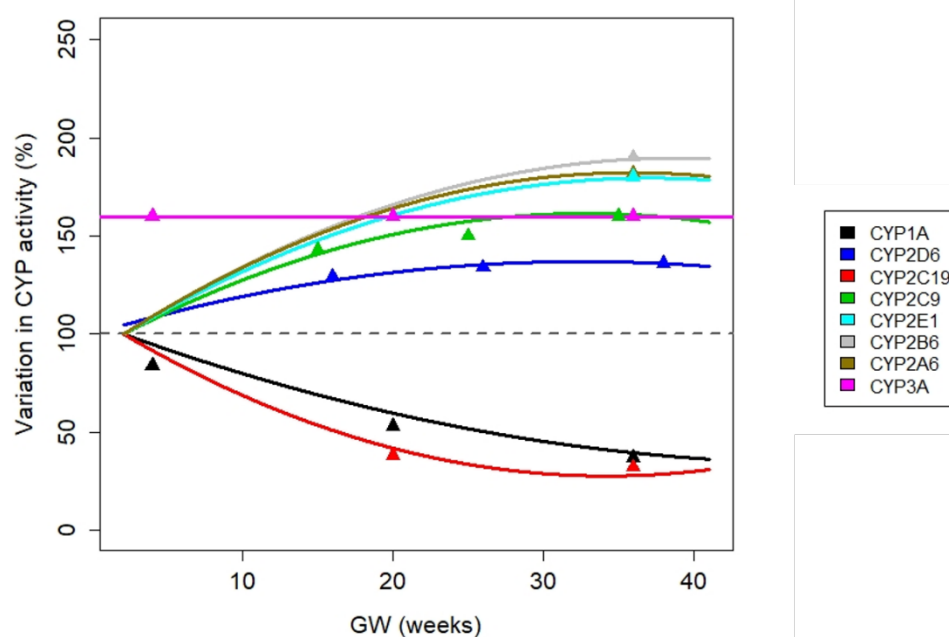


Figure S1: CYP induction or inhibition during pregnancy.

Maternal parameters

Table S1: Equations for the volumes of the maternal compartments.

Compartment	Volume (L)	Reference
Lungs	$0.007 \times BW_0^*$	(Valentin 2002)
Gut lumen	$0.039 \times BW_0$	(Valentin 2002)
Gut	$0.019 \times BW_0^*$	(Valentin 2002)
Liver	$0.023 \times BW_0^*$	(Valentin 2002)
Adipose tissue	$0.351 \times BW_0 + 0.125 \times FW^a$	(Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017)
Mammary tissue	$0.012 \times BW_0 \times \exp(0.011) \times FW^a$	(Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017)
Kidneys	$0.005 \times BW_0^*$	(Valentin 2002)
Placenta	$0.937 \times (\exp(-6.10 \times \exp(-0.0813 \times FW))) - 0.00211$	(Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017)
Maternal placenta	$0.465 \times \text{placental volume}^\beta$	(Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017)
Blood	$0.068 \times BW_0 + (-0.0000817 \times FW^3 + 0.003952 \times FW^2 + 0.0000841 \times FW)/(1 - HTC)^a$	(Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017)
Arterial blood	$0.25 \times \text{blood volume}^\gamma$	-
Venous blood	$0.75 \times \text{blood volume}^\gamma$	-

FW = fetal age in weeks. HTC = Hematocrit. ^a Relative value computed from initial bodyweight of 57.5 kg. ^β Relative fraction of the placental volume. ^γ Relative fraction of the blood volume. *ICRP data for a non-pregnant woman.

The initial maternal cardiac output (Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017), expressed in L/min, is computed as follow:

$$QC_0 = \frac{QCC_0 \times BW_0^{0.75}}{60}$$

with QCC_0 the relative initial cardiac output expressed in L/h/kg $BW_0^{0.75}$. The maternal cardiac output (L/min) is equal to:

$$QC = 6.09 \times \exp(-\exp(-0.352 \times \log(FW) + 1.36)) + QC_0$$

Table S2: Equations for the blood flows of the maternal compartments.

Compartment	Blood flow (L/min)	Reference
Gut	$0.17 \times QC_0^*$	(Valentin 2002)
Liver	$0.10 \times QC_0^*$	(Valentin 2002)
Adipose tissue	$0.085 \times QC^*$	(Valentin 2002)
Mammary tissue	$(0.004 + 0.000816 \times FW) \times QC$	(Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017)
Kidneys	$0.17 \times QC_0 + (-0.00000274 \times FW^4 + 0.000223 \times FW^3 - 0.00644 \times FW^2 + 0.0746 \times FW)/(1 - HTC)$	(Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017)
Maternal placenta	$0.005 \times QC_0 + (0.207 \times GW + 0.0841 \times GW^2 - 0.0015 \times GW^3)/60$	(Zhang et al. 2017)

FW = fetal age in weeks. HTC = Hematocrit. QC_0 = Initial cardiac output. QC = Cardiac output. *ICRP data for a non-pregnant woman.

The maternal hematocrit was taken from (Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017).

$$HTC = \frac{0.000401 \times FW^3 - 0.0180 \times FW^2 + 0.0299 \times FW}{100} + HTC_0$$

with $HTC_0 = 0.401$.

The maternal albumin plasma concentration is expressed in g/L (Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017).

$$albuminConc = 14.7 \times \exp(-0.0454 \times FW) + 31.7$$

The maternal alpha-1 acid glycoprotein plasma concentration is expressed in g/L (Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017).

$$alphaglyConc = 0.0000768 \times FW^2 - 0.00573 \times FW + 0.701$$

The maternal plasmatic free fraction (Fup_{pgcy}) is computed from non-pregnant subjects' values (Dallmann, Ince, Solodenko, et al. 2017). Fup_{pgcy} vary throughout pregnancy due to the changing in the plasmatic protein concentrations, computed as follow.

$$plasmaprotConc = albuminConc + alphaglyConc$$

We assume that the affinity constant (KA) to plasmatic protein is unchanged between a pregnant and a non-pregnant woman. Therefore, KA can be computed from the non-pregnant value of the plasmatic protein concentration ($PlasmaprotConc_0$) and fup .

$$KA = \frac{1 - fup}{plasmaprotConc_0 \times fup}$$

Finally, Fup_{pgcy} is computed as follow.

$$Fup_{pgcy} = \frac{1}{1 + KA \times plasmaprotConc}$$

The maternal glomerular filtration rate, expressed in L/min, is used as renal excretion in the model and depends on the fetal age (Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017).

If $FW \leq 14$:

$$Fgfr = (112 - 0.000294 \times FW^4 + 0.0245 \times FW^3 - 0.716 \times FW^2 + 8.73 \times FW + 0.113) \times 0.001$$

If $FW > 14$:

$$Fgfr = 0.15$$

The placental membrane exchange surface, expressed in dm^2 , is taken from (Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017):

$$Surf_{sct} = (20.3 \times \exp(-8.03 \times \exp(-0.0710 \times FW)) - 0.00659) \times 100$$

The syncytiotrophoblast layer was assumed to be uniformly distributed at the chorionic villi surface. The membrane thickness (Th_{sct} , in dm) is computed from the syncytiotrophoblast volume (V_{sct} , in L) taken from (Zhang et al. 2017). The Th_{sct} was assumed to grow linearly until its maximum value (at $FW = 10.91$ weeks).

If $GW < 10.91$:

$$Th_{sct} = 0.0000195 \times FW$$

If $GW \geq 10.91$:

$$Th_{sct} = \frac{V_{sct}}{S_{villi}}$$

$$\text{with } V_{sct} = (-6.83 + 0.6503 \times GW + 0.03697 \times GW^2) \times 0.001$$

Fetal parameters

The fetal bodyweight, BW_f expressed in g, is computed from an “initial generative mass” of 0.00137 g (Luecke et al. 1994).

$$BW_f = 0.00137 \times \exp\left(\left(\frac{0.1974}{0.01306}\right) \times (1 - \exp(-0.01306 \times FD))\right)$$

The compartments growth were set as allometric expressions of the BW_f (with the exception of the fetal gut compartment based on Zhang et al. (2017)):

$$V_{Tf} = \alpha \times BW_f^\beta \times 0.001$$

where V_{Tf} is the fetal tissue volume in kg, α and β are allometric parameters and BW_f is the fetal bodyweight in g. Table S3 provides the parameterization of the α and β allometric parameters. The fetal blood volume was computed from the fetal plasma volume by correcting with the hematocrit, and the arterial and venous blood volumes were set as 25% and 75% fractions of total fetal blood volume, respectively.

Table S3: Equations for the blood flows of the fetal compartments.

Compartment	α	β
Brain	0.187	0.958
Liver	0.605	0.974
Kidneys	0.004	$1.255 - 0.02127 \times \log(BW_f)$
Plasma	0.680	0.973

BW_f = fetal bodyweight in gram.

The fetal gut tissue volume, expressed in kg, is computed as the sum of small intestine and large intestine volumes (Zhang et al. 2017).

$$V_{smallintestine_f} = 0.0203 \times \exp(0.194 \times GW) \times 0.001$$

$$V_{largeintestine_f} = 0.078 \times \exp(0.169 \times GW) \times 0.001$$

The fetal cardiac output (Luecke et al. 1994), expressed in L/min, is computed by an allometric relation to fetal bodyweight:

$$F_{cardiac_f} = (0.6010 \times \frac{BW_f^{0.778}}{1 - HTC_f}) \times 0.001$$

The fetal placental blood flow, F_{plac_f} is expressed in L/min.

$$F_{plac_f} = F_{plac_{fc}} \times F_{cardiac_f}$$

with $F_{plac_{fc}}$ the relative fetal placental blood flow.

The relative blood flow of each fetal tissue (brain, liver, kidneys, gut and rest of body) is computed by the scaling of the correspondent maternal blood flow with the ratio of fetal and maternal tissue volumes.

$$F_{T_{fc}} = \frac{V_{T_f}}{V_T} \times F_T$$

where V_{T_f} is the volume of the considered fetal tissue in L, V_T is the maternal volume of the correspondent tissue in L and F_T is the blood flow which perfuse the maternal correspondent tissue in L/min. In a second time, the absolute regional blood flow to a fetal tissue is computed as follow:

$$F_{T_f} = \frac{F_{T_{fc}}}{SumF_{T_{fc}}} \times F_T$$

where $F_{T_{fc}}$ is the relative blood flow to a specific fetal tissue in L/min, $SumF_{T_{fc}}$ is the sum of each relative blood flow to fetal tissues in L/min (see below) and F_T is the blood flow which perfuse the maternal correspondent tissue in L/min.

$$SumF_{T_{fc}} = F_{br_{fc}} + F_{liv_{fc}} + F_{kid_{fc}} + F_{gut_{fc}} + F_{rest_{fc}}$$

The fetal hematocrit was taken from (Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017).

$$HTC_f = \frac{0.00223 \times FW^3 - 0.163 \times FW^2 + 4.27 \times FW}{100}$$

The fetal albumin plasma concentration is expressed in g/L (Krauer, Dayer, and Anner 1984).

$$albuminConc_f = 0.8837 + 0.8994 * GW$$

The Fetal alpha-1 acid glycoprotein plasma concentration is expressed in g/L (Zhang et al. 2017).

$$alphaglyConc_f = 0.02 * \exp(0.0616 * GW)$$

We assume that KA is equal between the maternal and the fetal plasma. The fetal plasmatic free fraction ($F_{uppgcyf}$) is computed with the same methodology as described above with the fetal plasmatic protein concentrations.

Compound-specific parameters

Partition coefficients

Table S4 and Table S5 present the values for the partition coefficients for the mother and the fetus, respectively. Several approaches were used to predict these model parameters depending to the compound, and they are indicated in the tables.

For all compounds but zidovudine, several *in silico* tools implemented in PK-Sim[®] were applied. For these compounds, the mammary tissue and placenta to blood partition coefficients were not predicted. The mammary tissue to blood partition coefficients was set to the adipose tissue:blood partition coefficient because the mammary tissue contains a high percentage of fat components and their perfusion (ratio of the blood flow over the volume) is similar. The placenta:blood partition coefficient was set to the liver:blood one as they are both highly perfused organs.

For zidovudine, we used the Schmitt function (Schmitt 2008) included in the *httk* package. This function needs physiological information: tissue composition (cellular and water fractions of total volume, lipid and protein fractions of cellular volume, lipid fractions of the total lipid volume) and the pH value. We added this information for the mammary tissues and the placenta. Fractional volumes for mammary and placenta (Table S6) were taken from (Dallmann, Ince, Meyer, et al. 2017). The pH values were assumed to be 7.4 for mammary and the placenta.

Table S4: Values of the tissue:plasma partition coefficients in the mother for the 10 compounds of interest.

	Kidneys	Liver	Rest of body ^a	Gut	Lungs	Adipose tissue	Mammary tissue ^b	Placenta ^c
MDZ ^γ	2.72	4.47	1	5.64	0.66	1.10	1.10	4.47
THEO ^β	0.42	0.45	0.70	0.47	0.31	0.05	0.05	0.45
ZIDO ^α	3.7	3.9	1.6	1.8	1.4	0.8	0.94	1.01
NEVI ^β	0.4	0.4	0.26	0.71	0.48	0.9	0.9	0.4
EMTRI ^β	0.4	0.33	0.34	0.43	0.4	0.12	0.12	0.33
LAMI ^β	0.5	0.48	0.62	0.55	0.44	0.62	0.62	0.48
OND ^γ	2.62	4.20	1.06	5.25	0.75	2.07	2.07	4.20
DZP ^δ	0.43	0.55	0.26	0.49	0.12	5.88	5.88	0.55
MNZ ^β	0.57	0.54	0.69	0.64	0.5	0.15	0.15	0.54
CEFU ^ε	0.54	0.52	0.55	0.55	0.52	0.03	0.03	0.52

^aSet to gonads tissue to plasma partition coefficient except for ZIDO. ^bSet to adipose tissue to plasma partition coefficient except for ZIDO. ^cSet to liver to plasma partition coefficient except for ZIDO. ^αComputed by Schmitt with *httk*, accounting for materno-fetal placenta and mammary tissues composition. ^βComputed by Rodger & Rowland equations with PK-Sim[®]. ^γComputed by Poulin and Theil equations with PK-Sim[®]. ^δComputed by PK-Sim[®] Standard equations. ^εComputed by Schmitt equations with PK-Sim[®]. ^λComputed by Berezhkovskiy equations with PK-Sim[®].

Table S5: Values of the tissue:plasma partition coefficients in the fetus for the 10 compounds of interest.

	Kidneys*	Liver*	RoB*	Gut*	Brain	Placenta*
MDZ	2.72	4.47	1	5.64	7.14	4.47
THEO	0.42	0.45	0.70	0.47	0.54	0.45
ZIDO	3.7	3.9	1.6	1.8	1.20	1.01
NEVI	0.4	0.4	0.26	0.71	0.67	0.4
EMTRI	0.4	0.33	0.34	0.43	0.36	0.33
LAMI	0.5	0.48	0.62	0.55	0.55	0.48
OND	2.62	4.20	1.06	5.25	6.62	4.20
DZP	0.43	0.55	0.26	0.49	0.84	0.55
MNZ	0.57	0.54	0.69	0.64	0.63	0.54
CEFU	0.54	0.52	0.55	0.55	0.58	0.52

RoB = Rest of body; *Set to the maternal values.

Table S6: Mammary tissue and placenta compositions.

	Mammary tissue	Placenta
%cellular of total volume (Fcell)	0.67	0.72
%water of total volume (FWc)	0.675	0.820
%interstitium of total volume (Fint)	0.33	0.28
%lipid of cellular volume (FLc)	0.074	0.006
%protein of cellular volume (FPc)	0.200	0.110
%neutral lipid of total lipid (Fn_Lc)	0.987	0.167
%neutral PL ^a of total lipid (Fn_PLc)	0.0041	0.666
%acidic PL of total lipid (Fa_PLc)	0.0013	0.167

^aPhospholipid.

Metabolism

Table S7: Metabolized dose fraction values through a specific pathway. MDZ, THEO and ZIDO fractions were taken from (Zhang and Unadkat 2017), NEVI fractions from (De Sousa Mendes et al. 2017), and OND, DZP and MNZ fractions from (Dallmann et al. 2018)

Compound	CYP3A	CYP1A	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C19	CYP2A6	CYP2E1	other
MDZ	92%	-	-	-	-	-	-	7.65%
THEO	7%	68%	-	-	-	-	10%	-
ZIDO	-	-	-	-	-	-	-	83%
NEVI	54.7%	-	17.5%	10%	-	-	-	12.5%
EMTRI	-	-	-	-	-	-	-	-
LAMI	-	-	-	-	-	-	-	-
OND	32%	32%	-	32%	-	-	-	-
DZP	50%	-	20%	-	30%	-	-	-
MNZ	29%	-	-	-	-	29%	20%	7%
CEFU	-	-	-	-	-	-	-	-

Global sensitivity analysis

Table S8: List of parameters included in the global sensitivity analysis together with their distributions.

Parameter		Distribution
<i>kgutabs</i>	Absorption first-order constant	TruncNorm(3, 1, 0, 10)
<i>CLmetc</i>	Relative metabolic clearance	LogNorm(3, 3)
<i>fup</i>	Plasmatic free fraction	TruncNorm(0.9, 0.3, 1E-4, 1)
<i>PCk2p</i>	Kidney:plasma partition coefficient	TruncNorm(1.5, 1.5, 1E-4, 10)
<i>PCli2p</i>	Liver:plasma partition coefficient	TruncNorm(1.5, 1.5, 1E-4, 10)
<i>PCr2p</i>	Rest of body:plasma partition coefficient	TruncNorm(1, 1, 1E-4, 10)
<i>PCg2p</i>	Gut:plasma partition coefficient	TruncNorm(1.5, 1.5, 1E-4, 10)
<i>PClu2p</i>	Lung:plasma partition coefficient	TruncNorm(1.5, 1.5, 1E-4, 10)
<i>PCm2p</i>	Mammary tissue:plasma partition coefficient	TruncNorm(5, 5, 1E-4, 100)
<i>PCa2p</i>	Adipose tissue:plasma partition coefficient	TruncNorm(5, 5, 1E-4, 100)
<i>PCpl2p</i>	Placenta:plasma partition coefficient	TruncNorm(1.5, 1.5, 1E-4, 10)
<i>PCb2pf</i>	Fetal brain:fetal plasma partition coefficient	TruncNorm(1.5, 1.5, 1E-4, 10)
<i>Kmp:fp</i>	Placental exchanges	LogUnif(1E-6, 1)

RESULTS

Non pregnant women

Table S9: Summary of studies used to assess the pPBPK model's predictions in non-pregnant women

Compound	Observed data				Posology			
	No. of subjects	Gender	BW (kg)	Age (years)	Admin.	Dose (mg)	Dosing regimen	Reference
MDZ	13	Females	~*	-	PO	2	SD	(Ke et al. 2012)
THEO	9	Females	63.2	23.9	Inf	240	SD	(Bruguierolle et al. 1990)
ZIDO	2	-	70	-	Inf	175	SD	(Cload 1989)
	10	Males	76	36	PO	200	SD	(Gallicano et al. 1993)
NEVI	40	Males and females	67.9	50.8	PO	200	MD	(Moltó et al. 2008)
EMTRI	6	Males	76.8	33-43	PO	200	MD	(Wang et al. 2004)
LAMI	24	Males and females	~*	-	PO	150	SD	(Johnson et al. 1999)
OND	10	Females	71.1	37.7	IV	4	SD	(Elkomy et al. 2015)
	5	Males	73	19-35	PO	8	SD	(Hsyu et al. 1994)
DZP	6	Males and females	63	45	IV	10	SD	(Magnussen et al. 1979)
MNZ	9	Females	56	30	Inf	500	SD	(Houghton et al. 1979)
CEFU	7	Females	61.7	-	IV	750	SD	(Philipson and Stiernstedt 1982)

SD: single dose; MD: multiple doses; IV: intravenous; PO: per os; Inf: infusion; *BW set as 60 kg in the model (default value).

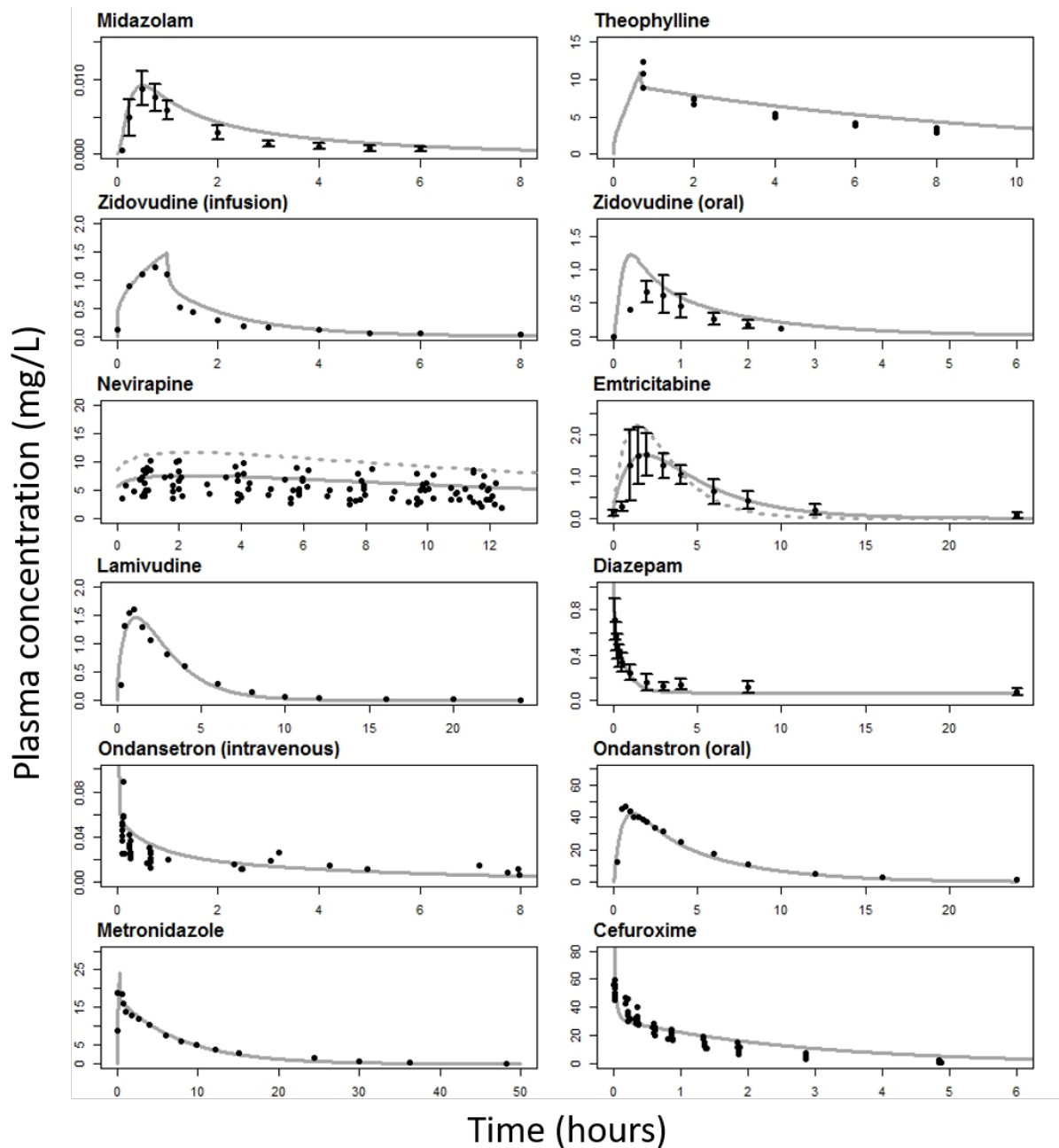


Figure S2: Plasma concentration-time profiles of the ten tested substances in non-pregnant women.

The black dots stand for the observed concentrations. The solid grey lines represent the predicted mean plasma concentration. The dashed lines in NEVI and EMTRI profiles represent the non-pregnant women plasma concentration-time profiles obtained with the initial parameterization of NEVI's bioavailability and EMTRI's first-order absorption constant. See Table S9 for the posology.

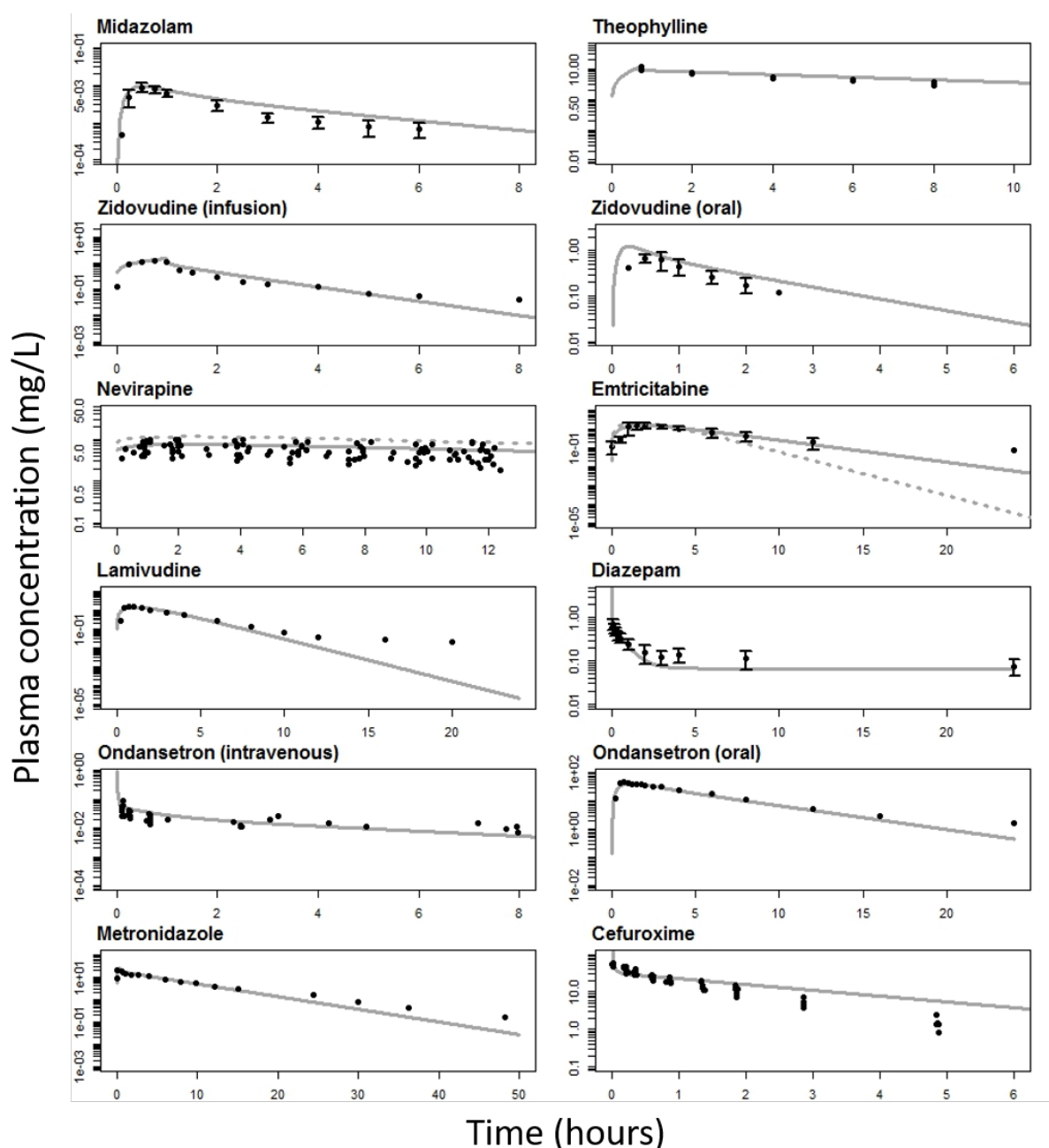


Figure S3: Semi-logarithmic plasma concentration-time profiles of the ten tested substances in non-pregnant women.

The black dots stand for the observed concentrations. The solid grey lines represent the predicted mean plasma concentration. The dashed lines in NEVI and EMTRI profiles represent the non-pregnant women plasma concentration-time profiles obtained with the initial parameterization of NEVI's bioavailability and EMTRI's first-order absorption constant. See Table S9 for the posology.

Pregnant women at term

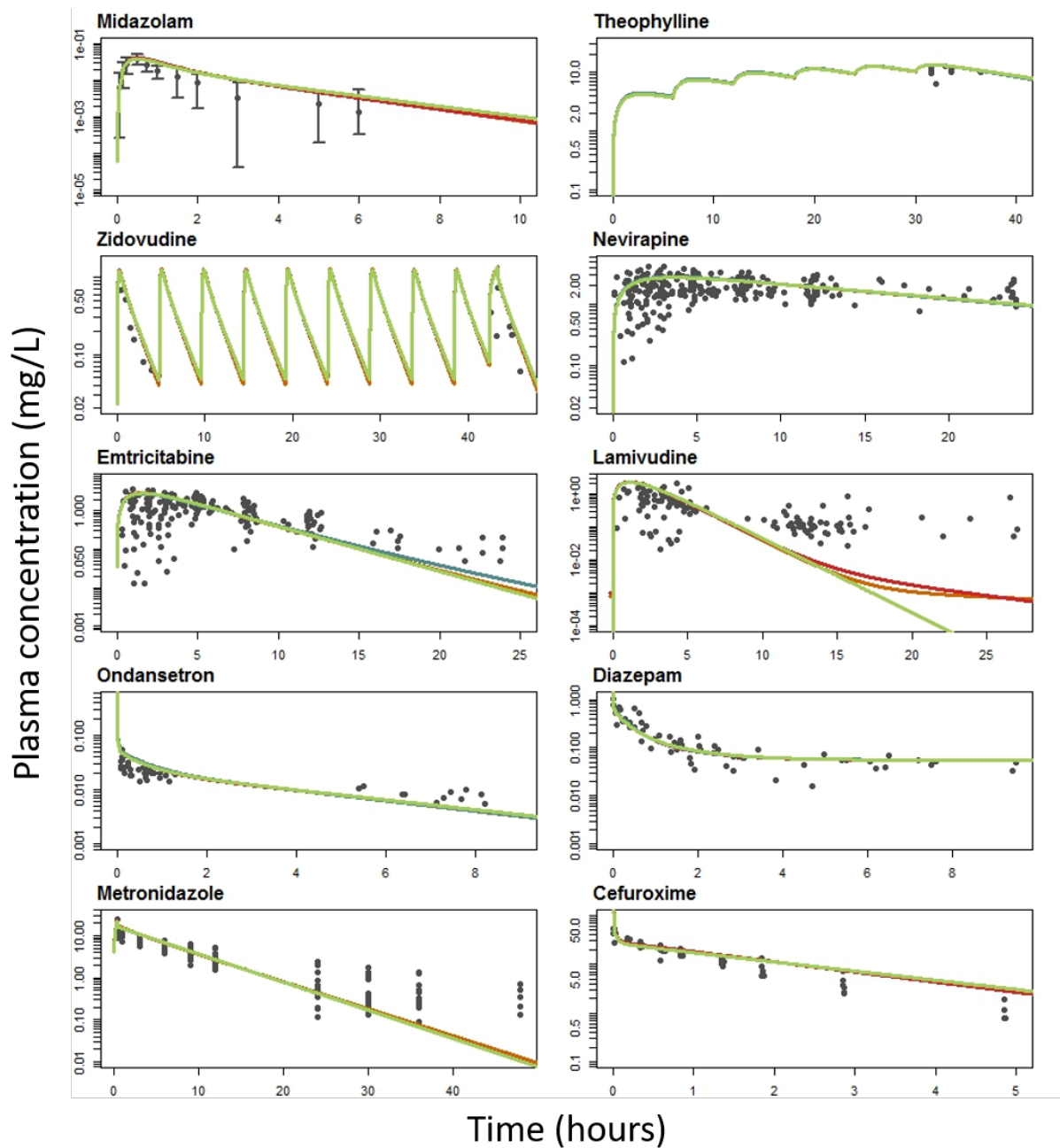


Figure S4: Semi-logarithmic plasma concentration-time profiles of the ten tested substances in pregnant women.

The black dots stand for the observed concentrations. The solid lines represent the predicted mean plasma concentration according to the different placental transfer models: SE model profile in orange; InV model profile in red; PL model profile in green; ExV model profile in blue. See Table 4 for the posology.

Fetus at term

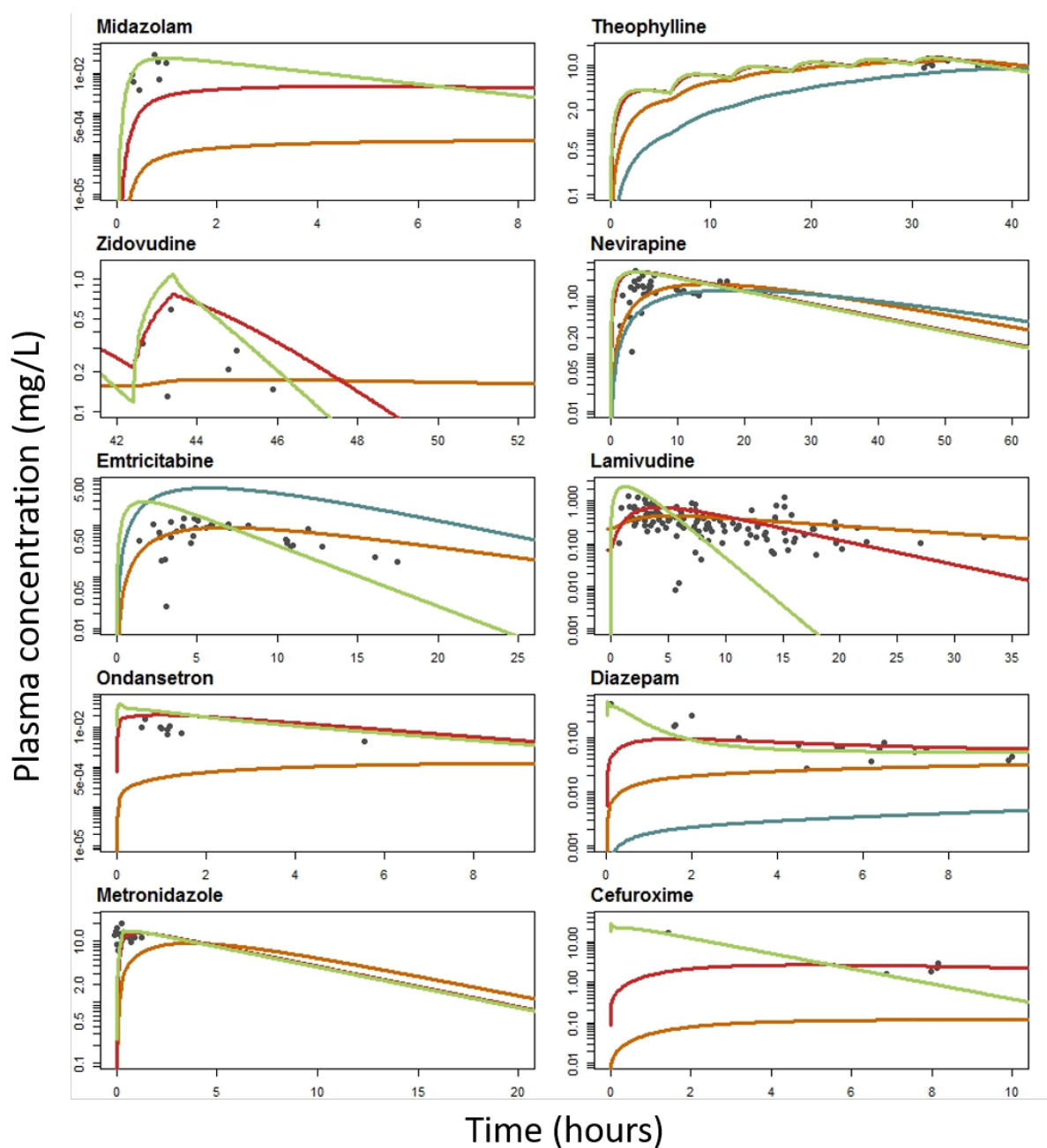


Figure S5: Semi-logarithmic umbilical cord plasma concentration-time profiles of the ten tested substances.

The black dots stand for the observed concentrations. The solid lines represent the predicted mean plasma concentration according to the different placental transfer models: SE model profile in orange; InV model profile in red; PL model profile in green; ExV model profile in blue. See Table 1 for the posology.

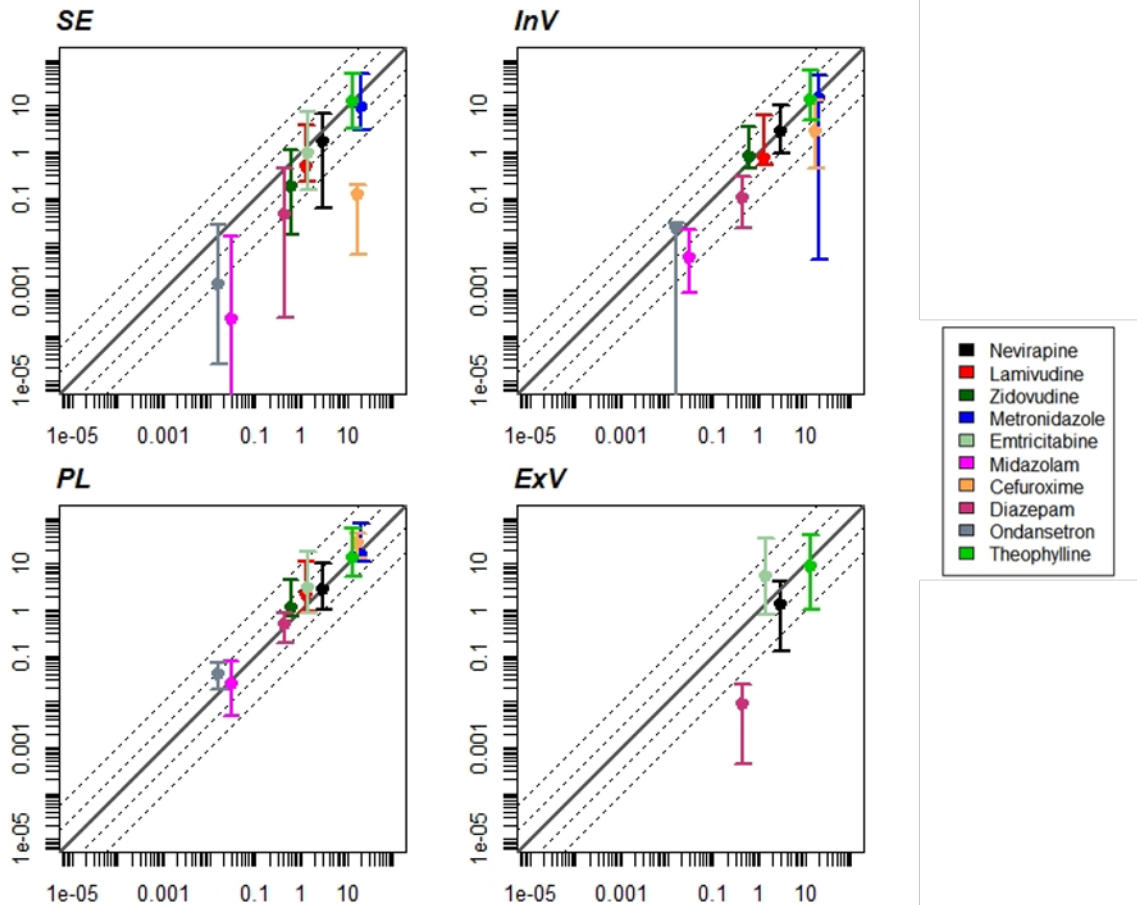


Figure S6: Goodness-of-fit plot for the predicted fetal plasma Cmax.

The four graphic windows stand for the different placental transfer modelling methods (SE model in top left, InV model in top right, PL model in bottom left and ExV model in bottom right corners). The solid line indicates the line of identity and the dotted lines the three-fold and the ten-fold error ranges. The x-axis stands for observations and the y-axis for predictions.

Table S10: Percentage of models' predictions of the fetal concentration that is included in the 3-fold error, 10-fold error or outside the 10-fold error interval.

Substance	Model	Pred/Obs > 10	10 > Pred/Obs > 3	3 > Pred/Obs > 1
MDZ	SE	100.0	0.0	0.0
	InV	42.9	57.1	0.0
	PL	0	28.6	71.4
	ExV	-	-	-
THEO	SE	0.0	0.0	100.0
	InV	0.0	0.0	100.0
	PL	0.0	0.0	100.0
	ExV	0.0	0.0	100.0
ZIDO	SE	0.0	16.7	83.3
	InV	0.0	16.7	83.3
	PL	0.0	16.7	83.3
	ExV	-	-	-
NEVI	SE	0.0	9.1	90.9
	InV	6.1	12.1	81.8
	PL	6.1	12.1	81.8
	ExV	0.0	24.2	75.8
EMTRI	SE	6.3	27.2	66.5
	InV	-	-	-
	PL	10.1	15.8	74.1
	ExV	17.1	48.7	34.2
LAMI	SE	2.4	11.4	86.2
	InV	2.4	14.6	83.0
	PL	32.5	23.6	43.9
	ExV	-	-	-
OND	SE	88.9	11.1	0.0
	InV	0.0	11.1	88.9
	PL	0.0	22.2	77.8
	ExV	-	-	-
DZP	SE	12.5	18.8	68.8
	InV	6.2	0.0	93.8
	PL	0.0	0.0	100.0
	ExV	81.2	18.8	0.0
MNZ	SE	43.8	25	31.3
	InV	25	0	75
	PL	25	0	75
	ExV	-	-	-
CEFU	SE	100.0	0.0	0.0
	InV	0.0	20.0	80.0
	PL	0.0	20.0	80.0
	ExV	-	-	-

MNZ early profiles

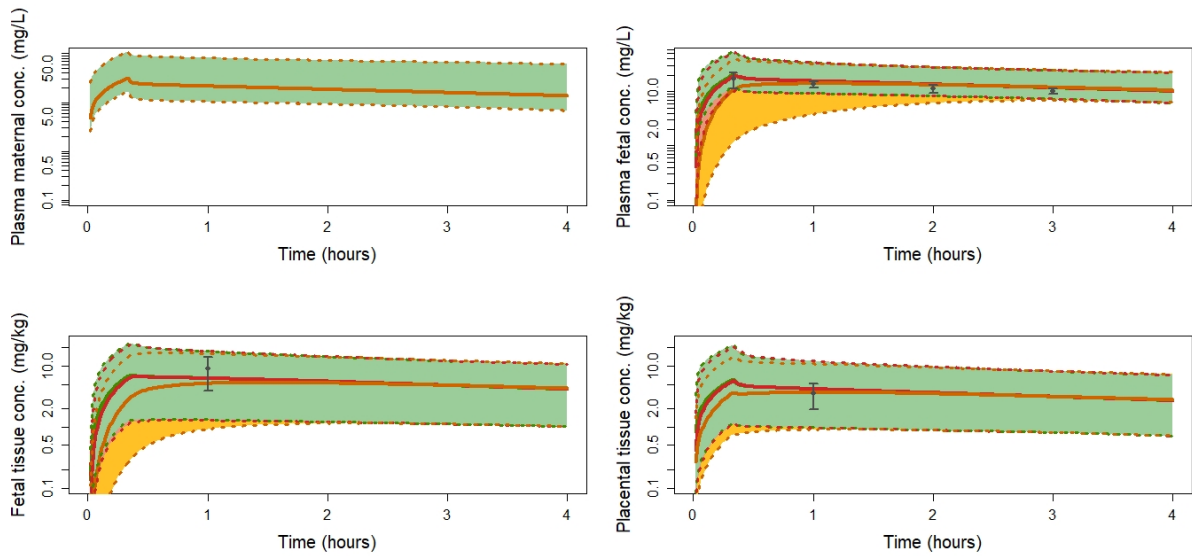


Figure S7: First trimester simulated (lines) and observed (circle dots) metronidazole concentration-time profiles in maternal plasma (top left), venous umbilical cord plasma (top right), fetal (bottom left) and placental tissue (bottom right) following a 500 mg 20 minutes infusion according to the SE (orange), InV (red) and PL (green) models.
The shaded area indicates the predicted 2.5th–97.5th percentile range. The solid lines stand for the MC simulated median profiles and the dotted lines delimit the intervals of uncertainty for each model simulation.

Sensitivity analyses

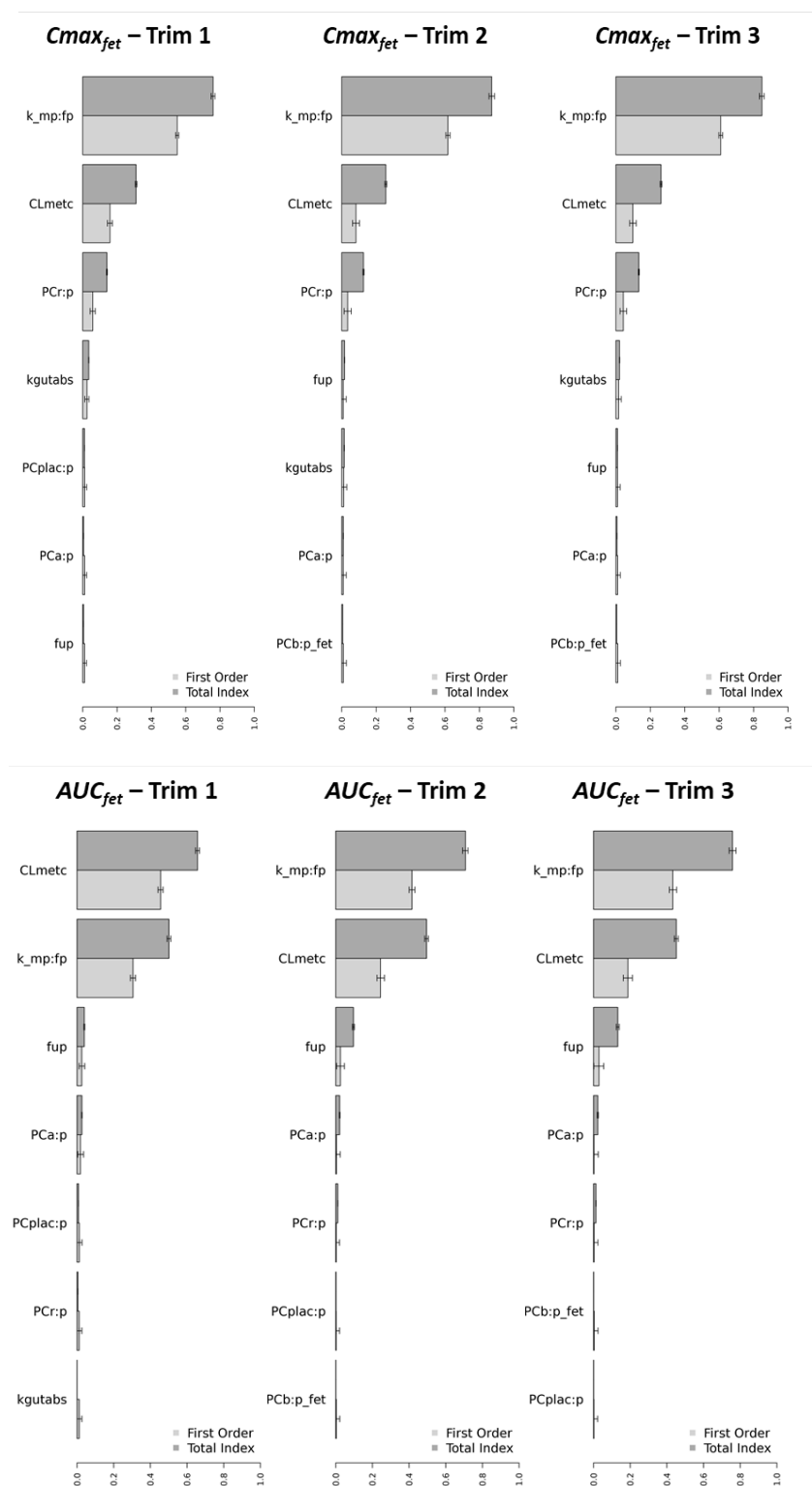


Figure S8: First order (light grey) and total order (dark grey) indices obtained from the global sensitivity analysis for the maximal fetal plasma concentration ($C_{max_{fet}}$) and the fetal plasma exposure (AUC_{fet}) at the end of the three trimesters of pregnancy. Only the seven most influential chemical-specific parameters are reported.

REFERENCES

- Abduljalil, Khaled, Penny Furness, Trevor N. Johnson, Amin Rostami-Hodjegan, and Hora Soltani. 2012. "Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy." *Clinical Pharmacokinetics* 51 (6): 365–96. <https://doi.org/10.2165/11597440-0000000000-000000>.
- Ali, Tayyba Y, Fiona Broughton Pipkin, and Raheela N Khan. 2014. "The Effect of PH and Ion Channel Modulators on Human Placental Arteries." *PloS One* 9 (12): e114405–e114405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114405>.
- Bruguerolle, B., M. Toumi, E. Faraj, D. Vervloet, and H. Razzouka. 1990. "Influence of the Menstrual Cycle on Theophylline Pharmacokinetics in Asthmatics." *European Journal of Clinical Pharmacology* 39 (1): 59–61. <https://doi.org/10.1007/BF02657059>.
- Cload, P.A. 1989. "A Review of the Pharmacokinetics of Zidovudine in Man." *Journal of Infection* 18 (January): 15–21. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(89\)80076-3](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(89)80076-3).
- Dallmann, André, Ibrahim Ince, Katrin Coboeken, Thomas Eissing, and Georg Hempel. 2018. "A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Pregnant Women to Predict the Pharmacokinetics of Drugs Metabolized Via Several Enzymatic Pathways." *Clinical Pharmacokinetics* 57 (6): 749–68. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0594-5>.
- Dallmann, André, Ibrahim Ince, Michaela Meyer, Stefan Willmann, Thomas Eissing, and Georg Hempel. 2017. "Gestation-Specific Changes in the Anatomy and Physiology of Healthy Pregnant Women: An Extended Repository of Model Parameters for Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pregnancy." *Clinical Pharmacokinetics* 56 (11): 1303–30. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0539-z>.
- Dallmann, André, Ibrahim Ince, Juri Solodenko, Michaela Meyer, Stefan Willmann, Thomas Eissing, and Georg Hempel. 2017. "Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Renally Cleared Drugs in Pregnant Women." *Clinical Pharmacokinetics* 56 (12): 1525–41. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0538-0>.
- De Sousa Mendes, Mailys, Gabrielle Lui, Yi Zheng, Claire Pressiat, Deborah Hirt, Elodie Valade, Naïm Bouazza, et al. 2017. "A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Predict Human Fetal Exposure for a Drug Metabolized by Several CYP450 Pathways." *Clinical Pharmacokinetics* 56 (5): 537–50. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0457-5>.
- Elkomy, M. H., P. Sultan, B. Carvalho, G. Peltz, M. Wu, C. Clavijo, J. L. Galinkin, and D. R. Drover. 2015. "Ondansetron Pharmacokinetics in Pregnant Women and Neonates: Towards a New Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 97 (2): 167–76. <https://doi.org/10.1002/cpt.5>.
- Gallicano, K, J Sahai, E Ormsby, D W Cameron, A Pakuts, and I McGilveray. 1993. "Pharmacokinetics of Zidovudine after the Initial Single Dose and during Chronic-Dose Therapy in HIV-Infected Patients." *British Journal of Clinical Pharmacology* 36 (2): 128–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1993.tb04208.x>.
- Houghton, GW, PS Thorne, J Smith, R Templeton, and J Collier. 1979. "Comparison of the Pharmacokinetics of Metronidazole in Healthy Female Volunteers Following Either a Single

Oral or Intravenous Dose.” *British Journal of Clinical Pharmacology* 8 (4): 337–41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1979.tb04715.x>.

Hsyu, Poe-Hirr, J. Frederick Pritchard, Haig P. Bozigian, Thomas L. Lloyd, Rita H. Griffin, Robert Shamburek, Gopal Krishna, and William H. Barr. 1994. “Comparison of the Pharmacokinetics of an Ondansetron Solution (8 Mg) When Administered Intravenously, Orally, to the Colon, and to the Rectum.” *Pharmaceutical Research* 11 (1): 156–59. <https://doi.org/10.1023/A:1018974501232>.

Johnson, Mark A., Katy H. P. Moore, Geoffrey J. Yuen, Alan Bye, and Gary E. Pakes. 1999. “Clinical Pharmacokinetics of Lamivudine.” *Clinical Pharmacokinetics* 36 (1): 41–66. <https://doi.org/10.2165/00003088-199936010-00004>.

Ke, A B, S C Nallani, P Zhao, A Rostami-Hodjegan, and J D Unadkat. 2012. “A PBPK Model to Predict Disposition of CYP3A-Metabolized Drugs in Pregnant Women: Verification and Discerning the Site of CYP3A Induction.” *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 1 (9): e3–e3. <https://doi.org/10.1038/psp.2012.2>.

Krauer, Beatrice, P. Dayer, and R. Anner. 1984. “Changes in Serum Albumin and A1-Acid Glycoprotein Concentrations during Pregnancy: An Analysis of Fetal-Maternal Pairs.” *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 91 (9): 875–81. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb03700.x>.

Luecke, Richard H., Walter D. Wosilait, Bruce A. Pearce, and John F. Young. 1994. “A Physiologically Based Pharmacokinetic Computer Model for Human Pregnancy.” *Teratology* 49 (2): 90–103. <https://doi.org/10.1002/tera.1420490205>.

Magnussen, I., H. R. W. Oxlund, K. E. Alsbrink, and E. Arnold. 1979. “Absorption of Diazepam in Man Following Rectal and Parenteral Administration.” *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 45 (2): 87–90. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1979.tb02365.x>.

Moltó, José, Marta Valle, Cristina Miranda, Samandhy Cedeño, José Miranda, José Ramón Santos, Eugenia Negredo, Josep Vilaró, Joan Costa, and Bonaventura Clotet. 2008. “Once- or Twice-Daily Dosing of Nevirapine in HIV-Infected Adults: A Population Pharmacokinetics Approach.” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62 (4): 784–92. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn268>.

Philipson, Agneta, and Göran Stiernstedt. 1982. “Pharmacokinetics of Cefuroxime in Pregnancy.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 142 (7): 823–28. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)32526-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)32526-1).

Schmitt, Walter. 2008. “General Approach for the Calculation of Tissue to Plasma Partition Coefficients.” *Toxicology in Vitro* 22: 1666–1666. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2008.04.020>.

Valentin, J. 2002. “Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values: ICRP Publication 89.” *Annals of the ICRP* 32 (3): 1–277. [https://doi.org/10.1016/S0146-6453\(03\)00002-2](https://doi.org/10.1016/S0146-6453(03)00002-2).

Wang, Laurene H., John Begley, Robert L. St. Claire, Jeanette Harris, Charles Wakeford, and Franck S. Rousseau. 2004. “Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Emtricitabine Support Its Once Daily Dosing for the Treatment of HIV Infection.” *AIDS*

Research and Human Retroviruses 20 (11): 1173–82.
<https://doi.org/10.1089/aid.2004.20.1173>.

Zhang, Zufei, Marjorie Z. Imperial, Gabriela I. Patilea-Vrana, Janak Wedagedera, Lu Gaohua, and Jashvant D. Unadkat. 2017. “Development of a Novel Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model I: Insights into Factors That Determine Fetal Drug Exposure through Simulations and Sensitivity Analyses.” *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 45 (8): 920–38. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.075192>.

Zhang, Zufei, and Jashvant D. Unadkat. 2017. “Verification of a Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Passive Placental Permeability Drugs.” *Drug Metabolism and Disposition* 45 (8): dmd.116.073957. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.073957>.

MCSim CODE

Model file (.model)

```

# pregnancy-PBPK (pPBPK) model
# generic
# on blood

# Based on :
#   httk PBTk model

# 7 perfusion limited maternal compartments
#   Lung, gut (gut lumen), liver, adipose tissue, mammary gland, kidney,
rest of body

# 5 perfusion limited fetal compartments
#   Brain, kidney, gut, liver, rest of body

#~~~~~
~~~~~#
# =====
#   Nominal parameter values
# =====
# Units
# Weight : kg
# Quantity : g
# Concentration: g/L
# Volumes: L
# Time:   min
# Flows:  L/min
# Tissue density: Assuming 1 Litter for 1 kg

#=====#
#===== STATE SECTION =====#
#=====#

States = {
  Qinf,          # Infusion dose
  Qgutlumen,     # Quantity of substance in gut lumen
  Qgut,          # Quantity of substance in gut
  Qliver,        # Quantity of substance in liver
  Qven,          # Quantity of substance in venous blood
  Qlung,         # Quantity of substance in lung
  Qart,          # Quantity of substance in arterial blood
  Qrest,         # Quantity of substance in rest of body
  Qkidney,       # Quantity of substance in kidney
  Qadip,         # Quantity of substance in adipose tissue
  Qmam,         # Quantity of substance in mammary gland

```

```

Qplacenta_m,    # Quantity of substance in maternal placenta
Qtubules,      # Quantity of substance eliminated via glomerular filtration
Qelimclr,      # Quantity of substance eliminated via renal clearance
Qmetabolized,  # Quantity of substance metabolized
  Qelimsystem,  # Quantity of substance eliminated by unidentified
extrahepatic metabolic pathways (zidovudine only)
Qabsorbed,     # Quantity of substance absorbed
Qliver_fet,    # Quantity of substance in fetal liver
Qgut_fet,      # Quantity of substance in fetal gut
Qbrain_fet,    # Quantity of substance in fetal brain
Qkidney_fet,   # Quantity of substance in fetal kidney
Qrest_fet,     # Quantity of substance in fetal rest of body
Qart_fet,      # Quantity of substance in fetal arterial blood
Qven_fet,      # Quantity of substance in fetal venous blood
Qplacenta_fet, # Quantity of substance in fetal placenta
AUC,           # Area under the curve for maternal Cplas
AUC_fet,       # Area under the curve for fetal Cplas
};

```

```

#=====#
#===== OUTPUT SECTION =====#
#=====#

```

```

Outputs = {
  FM ,
  FH ,
  FD ,
  FW ,
  GM ,
  GH ,
  GD ,
  GW ,
  Vd,
  start,
  end,

  BW,
  K_mp_fp,
  K_fp_mp,
  transfer_mp_fp,
  transfer_fp_mp,

  Clung,      # Concentration in lung
  Cgut,       # Concentration in gut
  Cliver,     # Concentration in liver
  Cadip,      # Concentration in adipose tissue

```

Cmam,	# Concentration in mammary gland
Ckidney,	# Concentration in kidney
Crest,	# Concentration in rest of body
Cplacenta_m,	# Concentration in maternal placenta
Cven,	# Concentration in venous blood
Cart,	# Concentration in arterial blood
Cplas,	# Concentration in venous plasma
Qplas,	# Quantity of substance in venous plasma
Cmax,	# Maximal plasma concentration
Qorgan,	# Total quantity of substance in organs
Cbrain_fet,	# Concentration in fetal brain
Crest_fet,	# Concentration in fetal rest of body
Ckidney_fet,	# Concentration in fetal kidney
Cgut_fet,	# Concentration in fetal gut
Cliver_fet,	# Concentration in fetal liver
Cplacenta_fet,	# Concentration in fetal placenta
Cven_fet,	# Concentration in fetal venous blood
Cart_fet,	# Concentration in fetal arterial blood
Cplas_fet,	# Concentration in fetal venous plasma
Qplas_fet,	# Substance amount in fetal venous plasma
Cmax_fet,	# Maximal fetal plasma concentration
Qorgan_fet,	# Total quantity of substance in the fetal organs
Fcardiac,	# Cardiac output during pregnancy
Fgut,	# Blood flow to gut
Fliver,	# Blood flow to liver
Fadip,	# Blood flow to adipose tissue
Fmam,	# Blood flow to mammary gland
Fkidney,	# Blood flow to kidney
Frest,	# Blood flow to rest of body
Fplacenta_m,	# Maternal blood flow to placenta
Fcardiac_fet,	# Fetal cardiac output
Fbrainc_fet,	# Relative blood flow to fetal brain
Fbrain_fet,	# Blood flow to fetal brain
Frestc_fet,	# Relative blood flow to fetal rest of body
Frest_fet,	# Blood flow to fetal rest of body
Fkidneyc_fet,	# Relative blood flow to fetal kidney
Fkidney_fet,	# Blood flow to fetal kidney
Fgutc_fet,	# Relative blood flow to fetal gut
Fgut_fet,	# Blood flow to fetal gut
Fliverc_fet,	# Relative blood flow to fetal liver
Fliver_fet,	# Blood flow to fetal liver
Fplacenta_fet,	# Blood flow to fetal placenta
Fportalsinus,	# Blood flow through the portal sinus

```

Fductusvenosus, # Blood flow through the ductus venosus
Forgan_fet,      # Sum of blood flows to fetal organs
sumFc_fet,       # Sum of relative blood flows to fetal organs

Qelim,           # Total quantity of substance eliminated
Qcheck,          # Mass balance checking
};

Inputs = {
    ev1, ev2, ev3, ev4, ev5, ev6, ev7, ev8, ev9,
};

#~~~~~
~~~~~#

#=====#
#===== PARAMETER SECTION =====#
#=====#

#=====
#Pregnancy
#=====
Pregnancy;

#====
#Dose
#====
##IV
dose_iv;
##infusion
inf;
TDose;
TDose_end;
on;
#=====
#Anatomical
#=====

BW0;              # Original weight
to_fetal_liver = 0.7; # %age of placental fetal blood that perfuse fetal liver

### Relative tissue volumes, unitless
### =====

##Maternal
Vbrainc;          # Relative volume of brain (to compute blood flow to fetal

```

```

brain)
  Vlungc;          # Relative volume of lung
  Vgutlumenc;      # Relative volume of gut lux
  Vgutc;           # Relative volume of gut
  Vliverc;         # Relative volume of liver
  Vadip0c;         # Relative volume of adipose tissue
  Vmam0c;          # Relative volume of mammary tissue
  Vkidneyc;        # Relative volume of kidney
  Vplasma0c;       # Relative volume of plasma
  Vplacenta_mc;    # Relative volume of maternal placenta

##Intervillous
Vivsc;            # Relative volume of intervillous space

##Fetal
Vplacenta_fetc;   # Relative volume of fetal placenta

### Relative tissue blood flow, unitless
### =====

##Maternal
Fcardiac0;        # Relative cardiac output
Fbrainc;          # Relative blood flow to brain (to compute blood flow to
fetal brain)
Fgutc;            # Relative blood flow to gut
Fliverc;          # Relative blood flow to liver
Fadipc;           # Relative blood flow to adipose tissue
Fmam0c;           # Relative blood flow to mammary tissue
ERPF0c;           # Relative effective renal plasma flow
Fplacenta_m0c;    # Relative maternal blood flow to placenta

##Fetal
Fplacenta_fetc;   # Relative fetal blood flow to placenta

#=====
#Physicochemical properties
#=====

### Partition coefficients, unitless
### =====

### TISSUE TO PLASMA PARTITION COEFFICIENTS IN PBTK ###

##Maternal
PClung2plasma;    # PC lung : plasma free
PCgut2plasma;     # PC gut : plasma free

```

```

PCliver2plasma;      # PC liver : plasma free
PCadip2plasma;      # PC adipose tissue : plasma free
PCmam2plasma;       # PC mammary tissue : plasma free
PCkidney2plasma;    # PC kidney : plasma free
PCrest2plasma;      # PC rest of body : plasma free
PCplacenta2plasma;  # PC maternal placenta : plasma free

##Fetal
PCbrain2plasma_fet; # PC fetal brain : plasma free
PCrest2plasma_fet;  # PC fetal rest of body : plasma free
PCkidney2plasma_fet; # PC fetal kidney : plasma free
PCgut2plasma_fet;   # PC fetal gut : plasma free
PCliver2plasma_fet; # PC fetal liver : plasma free
PCplacenta2plasma_fet; # PC fetal placenta : plasma free

#=====
#Pharmacokinetic
#=====

### Absorption
### =====

##Maternal
kgutabs;      # Absorption first-order constant
Fgutabs;      # Fraction absorbed

### Distribution
### =====

##in silico Kp: unbound ?
Kpu;          # is Kp unbound ? yes (1) / no (0)

##Maternal
fup;          # Free fraction of substance
Ratioblood2plasma; # Blood to plasma ratio
hematocrit0;  # Initial maternal hematocrit
albuminConc0_1; # Initial maternal albumin concentration
albuminConc0_2; # Initial maternal albumin concentration
alphaglyConc0; # Initial acid alpha-1-glycoprotein concentration

##Placental transfer
Th_sct_ref;   # dm, mean thickness of syncytiotrophoblast
Perm_ke;      # Permeability (0) or first-order constant (1)
Perm_calc;    # Permeability in vitro (0) or semi-empirical eq (1)
PL_DL;        # Perfusion-Limited (0) or Diffusion-Limited (1)

```

```

##### PL_DL = 0:
##### ==> the K_mp_fp and K_fp_mp values are set to a constant
artificial high
##### number to mimic a unique placental compartment
structure

#####Semi-empirical equation parameters
MWeff;          # Molecular volume (account for halogen atoms)
logMA;          # Logarithm of the lipophilicity

#####In vitro equation parameters
Pint_zhang;     # In vivo MDZ permeability
Papp_mdz;       # Apparent permeability of MDZ
Papp;           # Apparent permeability (nm/s)

#####Ex vivo equation parameters
V_MR;          # Maternal reservoir volume
V_FR;          # Fetal reservoir volume
Vcot;          # Cotyledon volume
kd_mp_fp;      # Maternal to fetal first-order constant
kd_fp_mp;      # Fetal to maternal first-order constant

##Fetal
albuminConc_fet0;    # Initial fetal albumin concentration
alphaglyConc_fet0;  # Initial fetal acid alpha-1-glycoprotein
concentration
Ratioblood2plasma_fet;  # Fetal blood to plasma ratio

### Metabolism
### =====

##Maternal
varmetab;          # Metabolism variation: no (0) / yes (1)
CLmetc;           # Relative liver metabolism (L/h/kg)

### Elimination
### =====

##Maternal
varclr;           # renal clearance variation: no (0) / yes (1)
venous;           # excretion from the venous compartment
tubules;          # excretion from the kidneys
Fgfr0c;           # initial gfr value (L/day)
CLrc;             # relative renal clearance (L/h/kg)
CLsyc;            # relative clearance (L/h/kg)

```



```

CYP100;          # 100%
fm_2d6;          # metabolized dose fraction by CYP2D6
fm_3a;           # metabolized dose fraction by CYP3A
fm_1a;           # metabolized dose fraction by CYP1A
fm_2c19;         # metabolized dose fraction by CYP2C19
fm_2c9;          # metabolized dose fraction by CYP2C9
fm_2e1;          # metabolized dose fraction by CYP2E1
fm_2b6;          # metabolized dose fraction by CYP2B6
fm_2a6;          # metabolized dose fraction by CYP2A6
fm_other;        # metabolized dose fraction by other enzymes

#~~~~~
~~~~~#
#~~~~~
~~~~~#

#=====#
#===== INIT =====#
#=====#

##Maternal
CLmet;
CLr;
CLsys;

Vbrain;
Vlung;
Vgutlumen;
Vgut;
Vliver;
Vadip0;
Vmam0;
Vkidney;
Vrest;
Vblood0;
Vven0;
Vart0;

Fcardiac;
Fgut;
Fliver;
Fadip;
Fmam;
Frest;
Fgfr0;

```

```

Cmax;

##Fetal
Cmax_fet;

#~~~~~
~~~~~#
#~~~~~
~~~~~#

#=====
#===== SCALE SECTION =====
#=====

Scale {

    kgutabs = kgutabs / 60 ;
    CLmet = (CLmetc * BW0) / 60 ;
    CLr = CLrc / 60;
    CLsys = CLsysc / 60;
    Fgfr0 = Fgfr0c / (60*24);

    ### Tissue volume (L)
    ### =====

    ##Maternal
    # cpts that do not change during pregnancy
    Vbrain = Vbrainc * BW0;
    Vlung = Vlungc * BW0;
    Vgutlumen = Vgutlumenc * BW0;
    Vgut = Vgutc * BW0;
    Vliver = Vliverc * BW0;
    Vkidney = Vkidneyc * BW0;

    # cpts that evolve during pregnancy
    Vadip0 = Vadip0c * BW0;
    Vmam0 = Vmam0c * BW0;
    Vblood0 = Vplasma0c * BW0 / (1-hematocrit0);
    Vven0 = 0.75 * Vblood0;
    Vart0 = 0.25 * Vblood0;
    Vrest = BW0 * 0.95 - Vgut - Vliver - Vkidney - Vlung - Vadip0 - Vmam0 -
    Vart0 - Vven0;

}; # End of model scaling

#~~~~~

```

```

~~~~~#
#~~~~~
~~~~~#

#=====#
#===== DYNAMIC SECTION =====#
#=====#

Dynamics {

    FM = t ;
    FH = t / 60 ;
    FD = t / 1440 ;
    FW = t / 10080 ;
    GM = (t + 21024) ;
    GH = (t + 21024) / 60 ;
    GD = (t + 21024) / 1440 ;
    GW = (t + 21024) / 10080;

    #=====
    #Pharmacokinetic
    #=====

    ### Distribution
    ### =====

    # Maternal and fetal hematocrit
    # =====
    # Dallmann et al., 2017
    hematocrit_c = (0.000401 * pow(FW,3) - 0.0180 * pow(FW,2) + 0.0299 *
FW) / 100 + hematocrit0;
    hematocrit = (Pregnancy > 0 ? hematocrit_c : hematocrit0);
    # Zhang et al., 2017

    hematocrit_fet = (Pregnancy > 0 ? (0.00223 * pow(GW,3) - 0.163 *
pow(GW,2) + 4.27 * GW) / 100 : 0);

    # Maternal Plasmatic protein (g/L)
    # =====
    # Dallmann et al., 2017

    albuminConc_int = albuminConc0_1 * exp(-0.0454 * FW) + albuminConc0_2;

    albuminConc = (Pregnancy > 0 ? albuminConc_int : albuminConc0_1 +
albuminConc0_2);

```

```

        alphaglyConc_int = 0.0000768 * pow(FW,2) - 0.00573 * FW +
alphaglyConc0;

    alphaglyConc = (Pregnancy > 0 ? alphaglyConc_int : alphaglyConc0);

    plasmaprotConc0 = albuminConc0_1 + albuminConc0_2 + alphaglyConc0;

    plasmaprotConc = albuminConc + alphaglyConc;

    # Fetal Plasmatic protein (g/L)
    # =====
    # Zhang et al., 2017

    albuminConc_fet_int = albuminConc_fet0 + 0.8994 * GW ;

        albuminConc_fet = (Pregnancy > 0 ? albuminConc_fet_int :
albuminConc_fet0);
    # albuminConc_fet : linear regression on Krauer data

    alphaglyConc_fet_int = alphaglyConc_fet0 * exp(0.0616 * GW);

        alphaglyConc_fet = (Pregnancy > 0 ? alphaglyConc_fet_int :
alphaglyConc_fet0);

    plasmaprotConc_fet = albuminConc_fet + alphaglyConc_fet;

    # Free fraction during gestation
    # =====
    # Assuming KA constant between pregnancy and no gestation states
    # Dallmann et al., 2017

    KA = (1-fup) / (plasmaprotConc0 * fup);

    # Evolution of free fraction during gestation

    Fup_pgcy = 1 / (1 + KA * plasmaprotConc);

    # Assuming KA maternal = KA fetal

    Fup_fet = 1 / (1 + KA * plasmaprotConc_fet);

    ### Partition coefficients, Unitless
    ### =====

    ### Correction Kpu to Kp ###

```

```

PCgut2plasma_cor    = (Kpu > 0 ? PCgut2plasma * fup : PCgut2plasma);

PCliver2plasma_cor  = (Kpu > 0 ? PCliver2plasma * fup : PCliver2plasma);

PClung2plasma_cor   = (Kpu > 0 ? PClung2plasma * fup : PClung2plasma);

    PCKidney2plasma_cor    =    (Kpu > 0 ? PCKidney2plasma * fup :
PCkidney2plasma);

    PCadip2plasma_cor    =    (Kpu > 0 ? PCadip2plasma * fup : PCadip2plasma);

    PCmam2plasma_cor      =      (Kpu > 0 ? PCmam2plasma * fup :
PCmam2plasma);

    PCrest2plasma_cor    =    (Kpu > 0 ? PCrest2plasma * fup : PCrest2plasma);

    PCplacenta2plasma_cor =    (Kpu > 0 ? PCplacenta2plasma * fup :
PCplacenta2plasma);

    PCgut2plasma_corfet    = (Kpu > 0 ? PCgut2plasma_fet * fup :
PCgut2plasma_fet);

    PCliver2plasma_corfet    = (Kpu > 0 ? PCliver2plasma_fet * fup :
PCliver2plasma_fet);

    PCbrain2plasma_corfet    = (Kpu > 0 ? PCbrain2plasma_fet * fup :
PCbrain2plasma_fet);

    PCKidney2plasma_corfet    = (Kpu > 0 ? PCKidney2plasma_fet * fup :
PCkidney2plasma_fet);

    PCplacenta2plasma_corfet = (Kpu > 0 ? PCplacenta2plasma_fet * fup :
PCplacenta2plasma_fet);

    PCrest2plasma_corfet    = (Kpu > 0 ? PCrest2plasma_fet * fup :
PCrest2plasma_fet);

### TISSUE TO BLOOD PARTITION COEFFICIENTS IN pPBPK ###

##Maternal
PClung2blood    = PClung2plasma_cor    / Ratioblood2plasma;

PCgut2blood     = PCgut2plasma_cor     / Ratioblood2plasma;

PCliver2blood   = PCliver2plasma_cor   / Ratioblood2plasma;

```

```

PCadip2blood  = PCadip2plasma_cor  / Ratioblood2plasma;

PCmam2blood   = PCmam2plasma_cor    / Ratioblood2plasma;

PCKidney2blood = PCKidney2plasma_cor / Ratioblood2plasma;

PCrest2blood  = PCrest2plasma_cor   / Ratioblood2plasma;

PCplacenta2blood = PCplacenta2plasma_cor / Ratioblood2plasma;

###Fetal
PCbrain2blood_fet  = PCbrain2plasma_corfet  / Ratioblood2plasma_fet;

PCrest2blood_fet   = PCrest2plasma_corfet    / Ratioblood2plasma_fet;

PCKidney2blood_fet = PCKidney2plasma_corfet  / Ratioblood2plasma_fet;

PCgut2blood_fet    = PCgut2plasma_corfet     / Ratioblood2plasma_fet;

PCLiver2blood_fet  = PCLiver2plasma_corfet   / Ratioblood2plasma_fet;

PCplacenta2blood_fet = PCplacenta2plasma_corfet / Ratioblood2plasma_fet;

# Modeling the placenta
# =====
# Dallmann et al., 2017

Pint_dallmann = ((pow(MWeff/336, -6) * pow(10, logMA) / 5) * 1E-6) * 0.1 ;
# Permeability of syncytiotrophoblast in dm/min

Surf_sct = (20.3 * exp(-8.03 * exp(-0.0710 * FW)) - 0.00659) * 100 ;
# in dm2

# Zhang
V_sct = (GW >= 7.3945 ? -6.83 + 0.6503 * GW + 0.03697 * pow(GW,2) :
0.0001123103) * 1E-3 ;      # in dm3 = 1L

# Assuming
Th_sct = (GW >= 10.91429 ? V_sct / Surf_sct : 0.00001948654 * FW) ;
# in dm

### Elimination
### =====

# Metabolism
# =====

```

```

fCYP2D6_abdul = (CYP100 + 2.2695 * GW - 0.0348 * pow(GW,2)) /
CYP100 ;

fCYP3A_abdul = (CYP100 + 2.9826 * GW - 0.0741 * pow(GW,2)) / CYP100 ;

fCYP3A_dallmann = (CYP100 * 1.6) / CYP100 ;

fCYP1A_dallmann = (CYP100 - 2.77 * FW + 0.0291 * pow(FW,2)) / CYP100 ;

fCYP2C19_codac = (CYP100 - 4.5 * FW + 0.07 * pow(FW,2)) / CYP100 ;

fCYP2C9_codac = (CYP100 + 4 * FW - 0.065 * pow(FW,2)) / CYP100 ;

fCYP2E1_codac = (CYP100 + 4.55 * FW - 0.065 * pow(FW,2)) / CYP100 ;

fCYP2B6_codac = (CYP100 + 4.87 * FW - 0.066 * pow(FW,2)) / CYP100 ;

fCYP2A6_codac = (CYP100 + 4.87 * FW - 0.072 * pow(FW,2)) / CYP100 ;

# Renal excretion
# =====

# Glomerular filtration rate, Dallmann et al., 2017 (mL/min changed into L/
min)
Fgfr_int = (FW <= 14 ? Fgfr0 - 0.001 * (0.000294*pow(FW,4) +
0.0245*pow(FW,3) - 0.716*pow(FW,2) + 8.73*FW) : 0.15);

Fgfr = (Pregnancy > 0 ? Fgfr_int : Fgfr0);

#=====
#Anatomical
#=====

### Tissue volume evolving during pregnancy (L)
### =====

##Maternal
# Dallmann et al., 2017

Vadip_int = Vadip0 + 0.125 * FW ;

Vadip = (Pregnancy > 0 ? Vadip_int : Vadip0);

Vmam_int = Vmam0 * exp(0.011 * FW) ;

```



```

Vmam = (Pregnancy > 0 ? Vmam_int : Vmam0);

Vplacenta_int = (FW > 0.1 ? 0.937 * (exp(-6.10 * exp(-0.0813 * FW))) -
0.00211 : 0.000001);

Vplacenta = (Pregnancy > 0 ? Vplacenta_int : 0.000001);

Vplacenta_m = (Vplacenta_mc + Vivsc) * Vplacenta;

Vplacenta_fet = Vplacenta_fetc * Vplacenta;

Vblood_int = Vblood0 + (-0.0000817 * pow(FW,3) + 0.003952 * pow(FW,2) +
0.0000841 * FW) / (1-hematocrit);

Vblood = (Pregnancy > 0 ? Vblood_int : Vblood0);

Vven = 0.75 * Vblood;                                     #
Venous blood

Vart = 0.25 * Vblood;                                     #
Arterial blood

##Fetal
# Luecke et al., 1994

BWf_g = 0.00137*exp((0.1974/0.01306)*(1-exp(-0.01306*FD)));
# in gram

BWf = BWf_g * 1E-3;                                       # in
kilogram

Vbrain_fet = (0.1871 * pow(BWf_g, 0.9585)) * 1E-3;

Vkidney_fet = (0.004203 * pow(BWf_g,(1.255 + (-0.02127) * log(BWf_g)))) *
1E-3;

# Zhang et al., 2017

Vsmallintestine_fet = 0.0203 * exp(0.194*GW) * 1E-3;

Vlargeintestine_fet = 0.078 * exp(0.169*GW) * 1E-3;

Vgut_fet = Vsmallintestine_fet + Vlargeintestine_fet;

Vliver_fet = (0.06050 * pow(BWf_g, 0.9737)) * 1E-3;

```

```

Vblood_fet = (0.06796 * pow(BWf_g,0.9729) / (1 - hematocrit_fet)) * 1E-3;

Vart_fet = 0.25 * Vblood_fet;

Vven_fet = 0.75 * Vblood_fet;

Vrest_fet = (FW < 5.6 ? 5.534484*pow(10,-6) : BWf - (Vgut_fet + Vliver_fet +
Vbrain_fet + Vkidney_fet + Vblood_fet));

# Total bodyweight during pregnancy
BW_int = BW0 + (Vmam-Vmam0) + (Vadip-Vadip0) + (Vblood-Vblood0) +
Vplacenta + BWf;

BW = (Pregnancy > 0 ? BW_int : BW0);

### Tissue blood flow (L/min)
### =====

##Maternal
# cardiac output evolves during pregnancy

Fcardiac0 = (Fcardiac0 * pow (BW0 , 0.75)) / 60;

# Dallmann et al., 2017

Fcardiac_int = Fcardiac0 + 6.09 * exp(-exp(-0.352 * log(FW) + 1.36)) ;

Fcardiac = (Pregnancy > 0 ? Fcardiac_int : Fcardiac0);

# cpts that do not evolve during pregnancy

Fgut = Fcardiac0 * Fgutc;

Fliver = Fcardiac0 * Fliverc;

# cpts that evolve during pregnancy

# Dallmann et al., 2017

Fadip = Fcardiac * Fadipc;

Fmam_int = Fcardiac * (0.000816 * FW + Fmam0c);

Fmam = (Pregnancy > 0 ? Fmam_int : Fcardiac * Fmam0c);

ERPFO = ERPFOc * Fcardiac0;          # Initial effective renal plasma

```

flow

```
ERPF_int = (-0.00000274 * pow(FW, 4) + 0.000223 * pow(FW, 3) - 0.00644
* pow(FW,2) + 0.0746 * FW) + ERPF0;
```

```
ERPF = (Pregnancy > 0 ? ERPF_int : ERPF0); # Effective Renal Plasma Flow
```

```
ERBF = ERPF / (1 - hematocrit); # Effective Renal Blood Flow
```

```
Fkidney = ERBF;
```

```
#Zhang
```

```
Fplacenta_m0 = Fplacenta_m0c * Fcardiac0;
```

```
Fplacenta_m_int = Fplacenta_m0 + (0.207 * GW + 0.0841 * pow(GW,2) -
0.0015 * pow(GW,3)) / 60 ;
```

```
Fplacenta_m = (Pregnancy > 0 ? Fplacenta_m_int : 0);
```

```
Frest = Fcardiac - (Fgut + Fkidney + Fliver + Fadip + Fmam + Fplacenta_m);
```

```
#RELATIVE BLOOD FLOW (necessary to compute fetal organs blood flows)
```

```
Fkidneyc = Fkidney / Fcardiac;
```

```
Frestc = Frest / Fcardiac;
```

```
##Fetus
```

```
# Luecke et al., 1994
```

```
Fcardiac_fet_int = (0.6010 * pow((BWf_g),0.778) / (1 - hematocrit_fet)) *
1E-3 ;
```

```
Fcardiac_fet = (Pregnancy > 0 ? Fcardiac_fet_int : 0); # L/min
```

```
Fbrainc_fet = (Vbrain_fet / Vbrain) * Fbrainc;
```

```
Frestc_fet = (Vrest_fet / Vrest) * Frestc;
```

```
Fkidneyc_fet = (Vkidney_fet / Vkidney) * Fkidneyc;
```

```
Fgutc_fet = (Vgut_fet / Vgut) * Fgutc;
```

```
Fliverc_fet = (Vliver_fet / Vliver) * Fliverc;
```

```

sumFc_fet = Fbrainc_fet + Fliverc_fet + Fkidneyc_fet + Fgutc_fet +
Frestc_fet;

Fplacenta_fet_int = (FD < 10.57 ? 0.000000001 : Fplacenta_fetc *
Fcardiac_fet) ;

Fplacenta_fet = (Pregnancy > 0 ? Fplacenta_fet_int : 0);
# L/min

Forgan_fet = Fcardiac_fet - Fplacenta_fet;
# L/min

# Kiserud et al., 2000

Fportalsinus = Fplacenta_fet * to_fetal_liver;
# L/min

Fductusvenosus = Fplacenta_fet * (1 - to_fetal_liver);
# L/min

Fbrain_fet = Fbrainc_fet * Forgan_fet / sumFc_fet;
# L/min

Frest_fet = Frestc_fet * Forgan_fet / sumFc_fet;
# L/min

Fkidney_fet = Fkidneyc_fet * Forgan_fet / sumFc_fet;
# L/min

Fgut_fet = Fgutc_fet * Forgan_fet / sumFc_fet;
# L/min

Fliver_fet = Fliverc_fet * Forgan_fet / sumFc_fet;
# L/min

### ////////////          //////////// ###
### ////////////          //////////// ###
###  MODEL DIFF EQUATIONS  ###
### ////////////          //////////// ###
### ////////////          //////////// ###

### Conc in organ (g/L)
### =====

Cgut    = Qgut / Vgut;
Cliver  = Qliver / Vliver;

```

$Clung = Qlung / Vlung;$
 $Ckidney = Qkidney / Vkidney;$
 $Cadip = Qadip / Vadip;$
 $Cmam = Qmam / Vmam;$
 $Cart = Qart / Vart;$
 $Cven = Qven / Vven;$
 $Crest = Qrest / Vrest;$
 $Cplacenta\_m = Qplacenta\_m / Vplacenta\_m;$

$Cplas = Cven / Ratioblood2plasma;$
 $Qplas = Qven / Ratioblood2plasma * (1 - hematocrit);$

$Cliver\_fet = Qliver\_fet / Vliver\_fet;$
 $Cgut\_fet = Qgut\_fet / Vgut\_fet;$
 $Cbrain\_fet = Qbrain\_fet / Vbrain\_fet;$
 $Ckidney\_fet = Qkidney\_fet / Vkidney\_fet;$
 $Crest\_fet = Qrest\_fet / Vrest\_fet;$
 $Cart\_fet = Qart\_fet / Vart\_fet;$
 $Cven\_fet = Qven\_fet / Vven\_fet;$
 $Cplacenta\_fet = Qplacenta\_fet / Vplacenta\_fet;$

$Cplas\_fet = Cven\_fet / Ratioblood2plasma\_fet;$
 $Qplas\_fet = Qven\_fet / Ratioblood2plasma\_fet * (1 - hematocrit\_fet);$

$Vd = Vgut * PCgut2plasma\_cor + Vliver * PCliver2plasma\_cor + Vlung * PClung2plasma\_cor + Vkidney * PCKidney2plasma\_cor + Vadip * PCadip2plasma\_cor + Vmam * PCmam2plasma\_cor + Vrest * PCrest2plasma\_cor + Vplacenta\_m * PCplacenta2plasma\_cor + Vblood * (1 - hematocrit);$

Conc at organ exit (g/L)
 ### =====

$Cgut\_out = Cgut / PCgut2blood ;$
 $Cliver\_out = Cliver / PCliver2blood ;$
 $Clung\_out = Clung / PClung2blood ;$
 $Ckidney\_out = Ckidney / PCKidney2blood ;$
 $Cadip\_out = Cadip / PCadip2blood ;$
 $Cmam\_out = Cmam / PCmam2blood ;$
 $Crest\_out = Crest / PCrest2blood ;$
 $Cplacenta\_m\_out = Cplacenta\_m / PCplacenta2blood ;$

$Cgut\_out\_fet = Cgut\_fet / PCgut2blood\_fet ;$
 $Cliver\_out\_fet = Cliver\_fet / PCliver2blood\_fet ;$
 $Cbrain\_out\_fet = Cbrain\_fet / PCbrain2blood\_fet ;$
 $Ckidney\_out\_fet = Ckidney\_fet / PCKidney2blood\_fet ;$

```

Cplacenta_out_fet = Cplacenta_fet / PCplacenta2blood_fet ;
Crest_out_fet    = Crest_fet    / PCrest2blood_fet ;

### Maximum concentration
### =====

Cmax    = (Cmax <= Cplas ? Cplas : Cmax);
Cmax_fet = (Cmax_fet <= Cplas_fet ? Cplas_fet : Cmax_fet);

### Area under the curve
### =====

dt(AUC) = Cplas;
dt(AUC_fet) = Cplas_fet;

### Differentials for the woman
### =====

### input ###
start = (FM < TDose ? 0 : on) ;
end = (FM > TDose_end ? 0 : on) ;

dt(Qinf)    = inf * (BW-BWf) * start * end ;
dt(Qgutlumen) = - kgutabs * Qgutlumen * Fgutabs ;
dt(Qabsorbed) = kgutabs * Qgutlumen * Fgutabs ;

### renal excretion ###
vargfr = (varclr > 0 ? Fgfr / Fgfr0 : 1) ;
dt(Qelimclr) = venous * CLr * vargr * Fup_pgcy * Cplas ;
dt(Qtubules) = tubules * Fgfr * Fup_pgcy * Ckidney /
PCkidney2plasma_cor ;

dt(Qelimsystem) = CLsys * Fup_pgcy * Cplas;

### hepatic metabolism ###
Enzvar = (varmetab > 0 ? fm_2d6*fCYP2D6_abdul +
fm_3a*fCYP3A_dallmann + fm_1a*fCYP1A_dallmann +
fm_2c19*fCYP2C19_codac + fm_2c9*fCYP2C9_codac +
fm_2e1*fCYP2E1_codac + fm_2b6*fCYP2B6_codac +
fm_2a6*fCYP2A6_codac + fm_other : 1) ; # cyp 3a dallmann
dt(Qmetabolized) = CLmet * Enzvar * Fup_pgcy * Cliver /
PCliver2plasma_cor;

### distribution ###
dt(Qgut)    = Fgut * (Cart - Cgut_out) + dt(Qabsorbed) ;
dt(Qart)    = Fcardiac * (Clung_out - Cart);

```

```

dt(Qlung) = Fcardiac * (Cven - Clung_out);
dt(Qrest) = Frest * (Cart - Crest_out);
dt(Qadip) = Fadip * (Cart - Cadip_out);
dt(Qmam) = Fmam * (Cart - Cmam_out);
dt(Qkidney) = Fkidney * (Cart - Ckidney_out) - dt(Qtubules);
dt(Qliver) = Fliver * Cart + Fgut * Cgut_out - (Fliver + Fgut) * Cliver_out -
dt(Qmetabolized);
dt(Qven) = dt(Qinf) + (Fliver + Fgut) * Cliver_out + Fkidney * Ckidney_out
+ Frest * Crest_out +
Fadip * Cadip_out + Fmam * Cmam_out + Fplacenta_m *
Cplacenta_m_out
- Fcardiac * Cven - dt(Qelimsystem) - dt(Qelimclr);

### Differentials for placenta
### =====

Pint_sc_dallmann = Pint_dallmann * Th_sct / Th_sct_ref ;
Pint_sc_zhang = (Papp / Papp_mdz) * Pint_zhang * Th_sct / Th_sct_ref ;
Pint_sc = (Perm_calc > 0 ? Pint_sc_dallmann : Pint_sc_zhang);

K_mp_fp = (Perm_ke > 0 ? kd_mp_fp * V_MR * Vplacenta / Vcot : Pint_sc *
Surf_sct) ;
K_fp_mp = (Perm_ke > 0 ? kd_fp_mp * V_FR * Vplacenta / Vcot : Pint_sc *
Surf_sct) ;

transfer_mp_fp = (PL_DL > 0 ? K_mp_fp * (Fup_pgcy /
PCplacenta2plasma_cor) * Cplacenta_m : 1E6 * (Fup_pgcy /
PCplacenta2plasma_cor) * Cplacenta_m) ;
transfer_fp_mp = (PL_DL > 0 ? K_fp_mp * (Fup_fet/
PCplacenta2plasma_corfet) * Cplacenta_fet : 1E6 * (Fup_fet/
PCplacenta2plasma_corfet) * Cplacenta_fet) ;

dt(Qplacenta_m) = Fplacenta_m * (Cart - Cplacenta_m_out) - transfer_mp_fp
+ transfer_fp_mp ;
dt(Qplacenta_fet) = Fplacenta_fet * (Cart_fet - Cplacenta_out_fet) -
transfer_fp_mp + transfer_mp_fp ;

### Differentials for the fetus
### =====

dt(Qart_fet) = Fcardiac_fet * (Cven_fet - Cart_fet);
dt(Qgut_fet) = Fgut_fet * (Cart_fet - Cgut_out_fet);
dt(Qbrain_fet) = Fbrain_fet * (Cart_fet - Cbrain_out_fet);
dt(Qkidney_fet) = Fkidney_fet * (Cart_fet - Ckidney_out_fet);
dt(Qrest_fet) = Frest_fet * (Cart_fet - Crest_out_fet);
dt(Qliver_fet) = Fliver_fet * Cart_fet + Fportalsinus * Cplacenta_out_fet +

```



```

Fgut_fet * Cgut_out_fet
    - (Fliver_fet + Fportalsinus + Fgut_fet) * Cliver_out_fet;
dt(Qven_fet) = Fductusvenosus * Cplacenta_out_fet + Fkidney_fet *
Ckidney_out_fet +
    Frest_fet * Crest_out_fet + Fbrain_fet * Cbrain_out_fet +
    (Fliver_fet + Fportalsinus + Fgut_fet) * Cliver_out_fet -
Fcardiac_fet * Cven_fet;

}; # End of dynamics

#~~~~~
~~~~~#
#~~~~~
~~~~~#

CalcOutputs {

    # Mass balance check
    # =====

    Qorgan_fet = Qven_fet + Qart_fet + Qgut_fet + Qliver_fet + Qbrain_fet +
Qkidney_fet + Qrest_fet + Qplacenta_fet;

    Qorgan = Qgut + Qliver + Qven + Qlung + Qart + Qrest + Qkidney + Qadip +
Qmam + Qplacenta_m;

    Qelim = Qelimsystem + Qtubules + Qelimclr + Qmetabolized;

    Qcheck = dose_iv + Qin + Qabsorbed - (Qorgan + Qelim + Qorgan_fet);

}; # End of calcoutputs

End.

```

Substance file (.in)

```

#-----
# Parameters for metronidazole
#-----
Integrate (Lsodes, 1e-6, 1e-12, 1);

OutputFile("MNZ_dallmann_min_SE.out");

#####PREGNANCY
  Pregnancy = 1;
  varmetab = 1;
  varclr = 1;
#####PLACENTAL TRANSFER
  Perm_ke = 0;          ##### 0 : Perm // 1 : kd
  Perm_calc = 1;        ##### 0 : Zhang // 1 : Dallmann
  PL_DL = 1;            ##### 0 : PL // 1 : DL
#####
#####          FIXED PARAMETERS          #####
#####

#####FLOWS
  Fcardiac0 = 14.30543;      # initial value from Dallmann equation for a
60 kg woman
  Fgutc = 0.17;              # ICRP, non-pregnant woman
  Fliverc = 0.10;           # ICRP, non-pregnant woman
  Fadipc = 0.085;           # ICRP, non-pregnant woman
  Fbrainc = 0.12;           # ICRP
  ERPF0c = 0.1038911;       # value of Dallmann et al. 2017 computation at
the begining of pregnancy for a 60 kg woman
  Fplacenta_m0c = 0.005544747;
  Fplacenta_fetc = 0.48;
  Fmam0c = 0.004;
  Fgfr0c = 161.568;         # L/day

#####VOLUMES
  BW0 = 60;
  Vgutc = 0.01891667;       # ICRP, non-pregnant woman
  Vgutlumenc = 0.03883333;
  Vkidneyc = 0.004583333;   # ICRP, non-pregnant woman
  Vliverc = 0.023333;       # ICRP, non-pregnant woman
  Vlungc = 0.007;           # ICRP, non-pregnant woman
  Vbrainc = 0.0217;         # ICRP
  Vadip0c = 0.3513043;      # initial value of Dallmann et al., 2017
computation
  Vmam0c = 0.01227998;      # initial value of Dallmann et al., 2017

```

```

computation
  Vplasma0c = 0.04104348;          # initial value of Dallmann et al., 2017
computation
  Vplacenta_mc = 0.15159;          # Dallmann et al., 2017
  Vplacenta_fetc = 0.535;          # Dallmann et al., 2017
  Vivsc = 0.31341;                 # Dallmann et al., 2017
  hematocrit0 = 0.401;             # initial value of Dallmann et al., 2017
computation

#####PLASMATIC PROTEINS
  albuminConc0_1 = 14.7;           # in g/L
  albuminConc0_2 = 31.7;           # in g/L
  alphaglyConc0 = 0.701;           # in g/L
  albuminConc_fet0 = 0.8837;       # in g/L
  alphaglyConc_fet0 = 0.02;        # in g/L

#####PLACENTAL TRANSFER
  Papp_mdz = 489.9;                # in nm/s
  Pint_zhang = 0.00029;            # in dm/min
  Vcot = 0.058;                    # L

#####DISTRIBUTION / ELIMINATION
  on = 1;
  CYP100 = 100;
  Th_sct_ref = 0.00009;            # dm (= 9 um)

#####
#####  CHEMICAL SPECIFIC PARMS  #####
#####

#####DOSE / ADMINISTRATION
  dose_iv = 0;
  inf = 0.00041667;                # g/kg/min
  TDose = 383020;
  TDose_end = 383040;              # 20 min perfusion

#####PHYSICO-CHEMICAL / PK
  kgutabs = 1;
  Fgutabs = 1;
  CLmetc = 0.056;
  CLrc = 0.83;
  CLsysc = 0;
  fup = 0.89;
  Ratioblood2plasma = 0.82;
  Ratioblood2plasma_fet = 0.82;
  Kpu = 1;

```

```

venous = 1;
tubules = 0;
fm_2d6 = 0;
fm_3a = 0.29;
fm_1a = 0;
fm_2c19 = 0;
fm_2c9 = 0;
fm_2e1 = 0.20;
fm_2b6 = 0;
fm_2a6 = 0.29;
fm_other = 0.07;

```

#####PLACENTAL TRANSFER

```
#SEMI-EMPIRICAL
```

```
MWeff = 171;
logMA = 1.28;
```

```
#IN VITRO
```

```
Papp = 481;
```

```
#EX VIVO
```

```
kd_mp_fp = 0;
kd_fp_mp = 0;
V_MR = 0;
V_FR = 0;
```

#####PARTTION COEFFICIENTS

```

PCkidney2plasma = 0.64;
PCliver2plasma = 0.61;
PCrest2plasma = 0.78;
PCgut2plasma = 0.72;
PClung2plasma = 0.56;
PCmam2plasma = 0.17;
PCadip2plasma = 0.17;
PCplacenta2plasma = 0.61;

```

```

PCgut2plasma_fet = 0.72;
PCliver2plasma_fet = 0.61;
PCbrain2plasma_fet = 0.71;
PCkidney2plasma_fet = 0.64;
PCrest2plasma_fet = 0.78;
PCplacenta2plasma_fet = 0.61;

```

```
Experiment {
```

```
StartTime (0);
```

```
PrintStep(FM, FH, FD, FW, GM, GH, GD, GW, 382896, 386208, 1);  
PrintStep(Qcheck, BW, Qinf, Cplas, Cplas_fet, 382896, 386208, 1);  
PrintStep(Qorgan, Qabsorbed, Qtubules, Qmetabolized, Qorgan_fet, Cmax,  
Cmax_fet, AUC, AUC_fet, 382896, 386208, 1);  
  
}  
  
End.
```

Annexe 4 : Matériel supplémentaire du chapitre VI

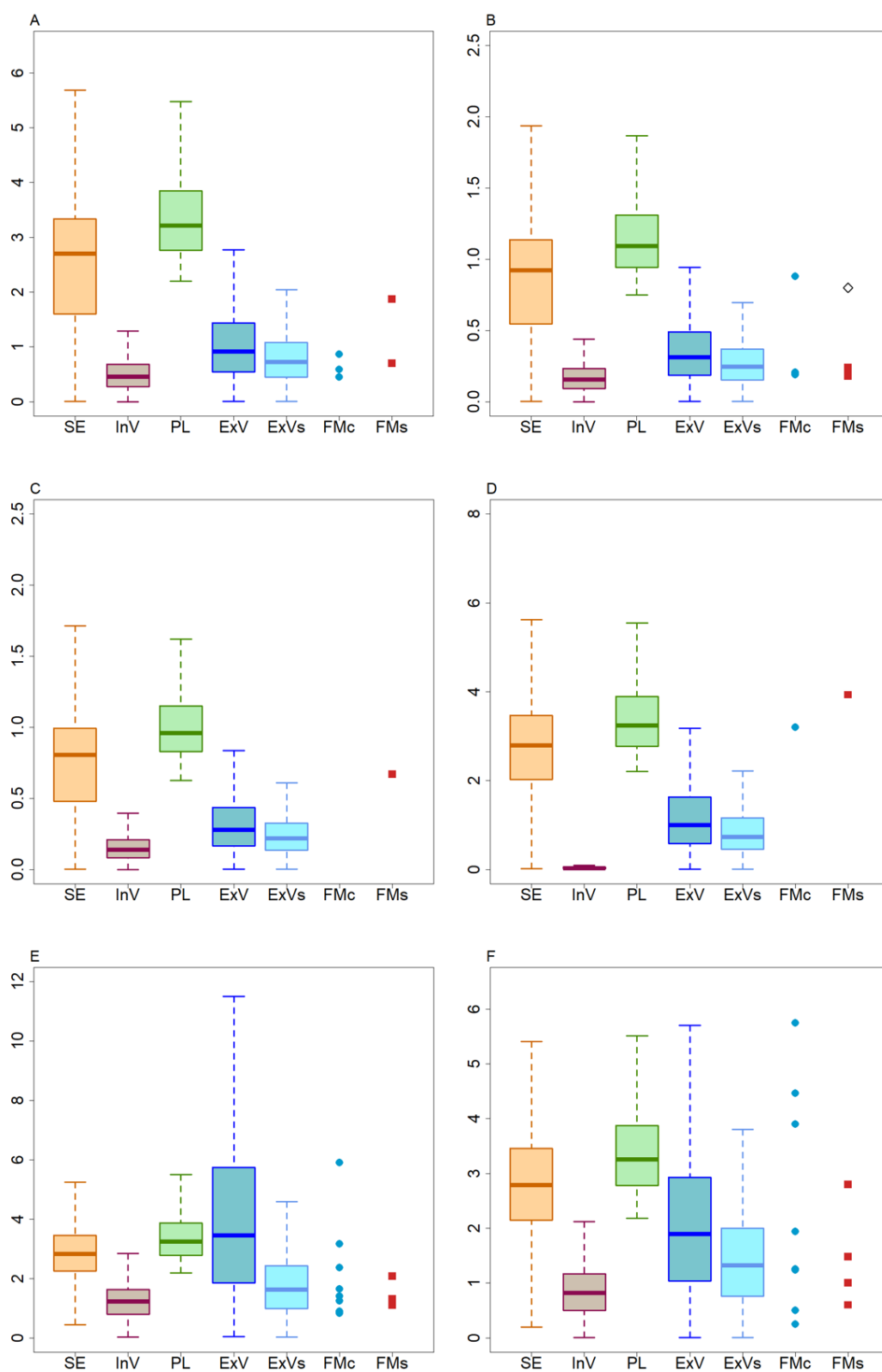


Figure A1 : Comparaison des ratios F/M simulés suivant chaque modèle de passage à des ratios FMc et FMs observés provenant d'études dans lesquelles les concentrations en lipides circulants n'étaient pas disponibles.

Les FMc sont présentés sous la forme de points bleus. Ces derniers peuvent correspondre à un ratio des médianes ou des moyennes des concentrations observées. Si les médianes étaient disponibles, alors elles ont été utilisées préférentiellement aux moyennes. Les figures A1A et A1B présentent respectivement des ratios ajustés sur les lipides et non ajustés pour le PCB 180 à terme. La figure A1C présente des ratios ajustés sur les lipides pour le PCB 180 calculés à partir de concentrations maternelles au premier trimestre de grossesse (Fisher et al., 2016). Les figures A1D, A1E et A1F présentent respectivement des ratios ajustés sur les lipides pour le PCB 52, le PBDE 47 et le PBDE 99 à terme. Pour toutes les figures, les teneurs en lipides circulants utilisées sont tirées de Needham et al. (2011).

Tableau A1 : concentrations plasmatiques maternelles en PCB 180 donné par ng/g lipide plasmatique

Étude PCB 180	Trimestre	n	% détection ou quantification	Moyenne (ng/g lipide)	ET (ng/g lipide)	Min (ng/g lipide)	P50 (ng/g lipide)	Max (ng/g lipide)	Conc lipide sanguin (g/L) Moy (ET)
Gruenewald et al. (2003)	Terme	15	NA	NA	NA	12	29	94	NA*
Soechitram et al. (2004)	2 ^{ème} ou 3 ^{ème} trimestre	51	NA	44	NA	15	NA	93	6.02
Jaraczewska et al. (2006)	Terme	18	100 (LOQ)	17.2	9	5.7	15.1	41.1	7.7 (2.1)
Nakamura et al. (2008)	Terme	49	NA	8.7	4	1.6	8.2	18	NA*
Vizcaino et al. (2014)	10-12 ^{ème} GW	308	99 (LOD)	NA	NA	NA	47.9	568	5.3 (range : 3.3-11)
Choi et al. (2018)	Terme	148	39.2 (LOQ)	3.5	3.8	NA	NA	5.3 ^β	NA

*Donné en pourcentage de lipide ; ^α25^{ème} percentile ; ^β75^{ème} percentile ; ^γ95^{ème} percentile ; ^δ10^{ème} percentile ; ^ε90^{ème} percentile.

Tableau A2 : concentrations plasmatiques maternelles en PCB 180 en ng/L

Etude PCB 180	Trimestre	n	% détection ou quantification	Moyenne (ng/L)	ET (ng/L)	Min (ng/L)	P50 (ng/L)	Max (ng/L)	Conc lipide sanguin (g/L) Moy (ET)
Covaci et al. (2002)	Terme	44	100 (LOQ)	345	200	85	310	1130	NA
Park et al. (2008)	Terme	92	NA	1850	1640	570 ^δ	1270	3510 ^ε	8.5
Porpora et al. (2013)	Terme	32	NA	220	NA	140 ^σ	200	250 ^β	NA
Lopes et al. (2014)	Terme	68	40 (NA)	460	240	100	420	900	NA

^α25^{ème} percentile ; ^β75^{ème} percentile ; ^γ95^{ème} percentile ; ^δ10^{ème} percentile ; ^ε90^{ème} percentile.

Tableau A3 : concentrations plasmatiques maternelles en PCB 52 en ng/g lipide plasmatique

Etude PCB 52	Trimestre	n	% detection ou quantification	Moyenne (ng/g lipide)	ET (ng/g lipide)	Min (ng/g lipide)	P50 (ng/g lipide)	Max (ng/g lipide)	Conc lipide sanguin (g/L) Moy (ET)
Kim et al. (2015)	Terme	104	66.3 (LOQ)	NA	NA	0.6 ^a	1	2 ^β	8.8
Choi et al. (2018)	Terme	148	58.1 (LOQ)	1.8	2.3	NA	1	2.1 ^β	NA

^a25ème percentile ; ^β75ème percentile.

Tableau A4 : concentrations plasmatiques maternelles en PBDE 47 en ng/g lipide plasmatique

Etude PBDE 47	Trimestre	n	% détection ou quantification	Moyenne (ng/g lipide)	ET (ng/g lipide)	Min (ng/g lipide)	P50 (ng/g lipide)	Max (ng/g lipide)	Conc lipide sanguin (g/L) Moy (ET)
Mazdai et al. (2003)	Terme	12	NA	NA	NA	9.2	28	310	NA
Guvenius et al. (2003)	Terme	15	NA	NA	NA	0.3	0.8	5.1	NA**
Bi et al. (2006)	Terme	21	NA	NA	NA	0.36	1	3.6	NA**
Kang et al. (2010)	Terme – 1 jour	20	20 (LOQ)	6.1	NA	NA	NA	60	NA
Kim et al. (2012)	Terme – 1 jour	21	100 (LOQ)	3.5	2.2	1	3.2	6.5	NA**
Chen et al. (2013)	Terme + 1jour	20	90 (LOD)	12.5*	NA	2.5	11	90.6	NA
Li et al. (2013)	Terme	29	NA	0.75*	[0.6 - 3.2]**	NA	NA	NA	NA
Kim et al. (2015)	Terme	104	74 (LOQ)	NA	NA	2 ^a	3	4.5 ^β	8.8
Terry et al. (2017)	Terme	10	100 (LOD)	10.4	2	NA	9	26.5	NA
Foster et al. (2011) ^μ	24-28 ^{ème} GW	97	100 (LOQ)	26.9*	NA	17.8 ^a	24.2	37 ^β	12 (0.2)****
Foster et al. (2011) ^μ	Terme	97	100 (LOQ)	26.9*	NA	17.6 ^a	23.3	34.5 ^β	12 (0.2)****

*Moyenne géométrique ; **Donné en pourcentage de lipide ; ***Intervalle de confiance à 95% autour de la moyenne géométrique ; ****Erreur type ; *****Mesuré sur le sang maternel. ^a25ème percentile ; ^β75ème percentile ; ^μDonnées non appariées.

Tableau A5 : concentrations plasmatiques maternelles en PBDE 99 donné par ng/g lipide plasmatique

Etude PBDE 99	Trimestre	n	% détection ou quantification	Moyenne (ng/g lipide)	ET (ng/g lipide)	Min (ng/g lipide)	P50 (ng/g lipide)	Max (ng/g lipide)	Conc lipide sanguin (g/L) Moy (ET)
Mazdai et al. (2003)	Terme	12	NA	NA	NA	2.4	5.7	68	NA
Gruenewald et al. (2003)	Terme	15	NA	NA	NA	NA	0.2	1.4	NA**
Bi et al. (2006)	Terme	21	NA	NA	NA	0.1	0.4	7.4	NA**
Antignac et al. (2009)	Terme	91	13 (LOQ)	3.6	4.7	0.5	1.9	18	NA
Kang et al. (2010)	Terme – 1 jour	20	15 (LOQ)	3.3	NA	NA	NA	20	NA
Kim et al. (2012)	Terme – 1 jour	21	74.5 (LOQ)	1.8	0.9	NA	1.6	3.3	NA**
Chen et al. (2013)	Terme + 1 jour	20	95 (LOD)	3.9*	NA	0.8	3.2	26.6	NA
Kim et al. (2015)	Terme	104	64 (LOQ)	NA	NA	1.8 ^a	3	4.5 ^β	8.8
Terry et al. (2017)	Terme	10	100 (LOD)	4.1	0.5	NA	3.7	7.9	NA***
Foster et al. (2011)	24-28 ^{ème} GW	97	100 (LOQ)	9.8*	NA	6.2 ^a	8.7	11.9 ^β	12 (0.2)*****
Foster et al. (2011)	Terme	97	100 (LOQ)	10.1	NA	6.9 ^a	8.8	12.9 ^β	12 (0.2)*****

*Moyenne géométrique ; **Donné en pourcentage de lipide ; ***Donné en quantité de lipide ; ****Mesuré sur le sang maternel ; *****Erreur type ; ^a25^{ème} percentile ; ^β75^{ème} percentile.

Tableau A6 : concentrations plasmatiques fœtales en PCB 180 donné par ng/g lipide plasmatique

Etude PCB 180	Trimestre	n	% détection ou quantification	Moyenne (ng/g lipide)	ET (ng/g lipide)	Min (ng/g lipide)	P50 (ng/g lipide)	Max (ng/g lipide)	Conc lipide sanguin (g/L) Moy (ET)
Gruenewald et al. (2003)	Terme	15	NA	NA	NA	5	17	51	NA*
Soechitram et al. (2004)	2 ^{ème} ou 3 ^{ème} trimestre	51	NA	37	NA	11	NA	88	2.94
Jaraczewska et al. (2006)	Terme	17	100 (LOQ)	13.6	10.4	4	11.9	49	2.4 (0.5)
Nakamura et al. (2008)	Terme	49	NA	4.3	2.1	0.8	3.7	9.7	NA*
Vizcaino et al. (2014)	Terme	308	97 (LOD)	NA	NA	NA	27.8	399	2.6 (range : 1.7-16)
Choi et al. (2018)	Terme	117	17.9 (LOQ)	3	4.1	NA	NA	17.8	NA

*Donné en pourcentage de lipide. ^a25^{ème} percentile ; ^β75^{ème} percentile ; ^γ95^{ème} percentile ; ^δ10^{ème} percentile ; ^ε90^{ème} percentile.

Tableau A7 : concentrations plasmatiques fœtales en PCB 180 donné par ng/L

Etude PCB 180	Trimestre	n	% détection ou quantification	Moyenne (ng/L)	ET (ng/L)	Min (ng/L)	P50 (ng/L)	Max (ng/L)	Conc lipide sanguin (g/L) Moy (ET)
Covaci et al. (2002)	Terme	44	100 (LOQ)	80	55	15	60	340	NA
Park et al. (2008)	Terme	92	NA	330	280	70 ^δ	250	610 ^ε	1.9
Porpora et al. (2013)	Terme	32	NA	43	NA	27 ^σ	41	51 ^β	NA
Lopes et al. (2014)	Terme	68	37 (NA)	360	130	150	370	630	NA

^α25ème percentile ; ^β75ème percentile ; ^γ95ème percentile ; ^δ10ème percentile ; ^ε90ème percentile.

Tableau A8 : concentrations plasmatiques fœtales en PCB 52 donné par ng/g lipide plasmatique

Etude PCB 52	Trimestre	n	% détection ou quantification	Moyenne (ng/g lipide)	ET (ng/g lipide)	Min (ng/g lipide)	P50 (ng/g lipide)	Max (ng/g lipide)	Conc lipide sanguin (g/L) Moy (ET)
Kim et al. (2015)	Terme	104	63.5 (LOQ)	NA	NA	3.5 ^σ	5.4	9.9 ^β	2.3
Choi et al. (2018)	Terme	117	63.2 (LOQ)	7.9	28.7	NA	3.2	6.6 ^β	NA

^α25ème percentile ; ^β75ème percentile.

Tableau A9 : concentrations plasmatiques fœtales en PBDE 47 donné par ng/g lipide plasmatique

Etude PBDE 47	Trimestre	n	% détection ou quantification	Moyenne (ng/g lipide)	ET (ng/g lipide)	Min (ng/g lipide)	P50 (ng/g lipide)	Max (ng/g lipide)	Conc lipide sanguin (g/L) Moy (ET)
Mazdai et al. (2003)	Terme	12	NA	NA	NA	8.4	25	210	NA
Guvenius et al. (2003)	Terme	15	NA	NA	NA	0.3	1	3.3	NA**
Bi et al. (2006)	Terme	21	NA	NA	NA	0.03	1.4	4.9	NA**
Kang et al. (2010)	Terme	20	20 (LOQ)	36	NA	NA	NA	230	NA
Kim et al. (2012)	Terme	21	100 (LOQ)	7.9	3.9	2.1	7.6	18.2	NA**
Chen et al. (2013)	Terme	20	65 (LOD)	16.8*	NA	7.3	18	95.6	NA
Li et al. (2013)	Terme	29	NA	0.62	[1.8 - 7]****	NA	NA	NA	NA
Kim et al. (2015)	Terme	104	88.5 (LOQ)	NA	NA	0.6 ^a	1.2	2.1 ^β	2.3
Terry et al. (2017)	Terme	10	90 (LOD)	27.4	5.3	8.6	28.5	54.8	NA
Foster et al. (2011) ^μ	Terme	97	100 (LOQ)	56*	NA	38.3 ^a	50.5	72.8 ^β	3.5 (0.1)****

*Moyenne géométrique ; **Donné en pourcentage de lipide ; ****Erreur type ;

*****Mesuré sur des fœtus à la suite d'un avortement ; ^a25ème percentile ; ^β75ème percentile ; ^μDonnées non appariées.

Tableau A10 : concentrations plasmatiques fœtales en PBDE 99 donné par ng/g lipide plasmatique

Etude PBDE 99	Trimestre	n	% détection ou quantification	Moyenne (ng/g lipide)	ET (ng/g lipide)	Min (ng/g lipide)	P50 (ng/g lipide)	Max (ng/g lipide)	Conc lipide sanguin (g/L) Moy (ET)
Mazdai et al. (2003)	Terme	12	NA	NA	NA	2.2	7.1	54	NA
Guvenius et al. (2003)	Terme	15	NA	NA	NA	NA	0.1	0.8	NA**
Bi et al. (2006)	Terme	21	NA	NA	NA	0.2	0.5	3.4	NA**
Antignac et al. (2009)	Terme	90	3 (LOQ)	9.6	5.4	5.6	7.4	15.7	NA
Kang et al. (2010)	Terme	20	20 (LOQ)	19	NA	NA	NA	96	NA
Kim et al. (2012)	Terme	21	84 (LOQ)	0.4	0.6	NA	0.4	1.9	NA**
Chen et al. (2013)	Terme	20	80 (LOD)	6.2*	NA	2.3	6.2	25.1	NA
Kim et al. (2015)	Terme	104	28 (LOQ)	NA	NA	0.6 ^a	0.7	1 ^β	2.3
Terry et al. (2017)	Terme	10	100 (LOD)	17.1	2.9	4.7	16.5	34.1	NA****
Foster et al. (2011)	Terme	97	100 (LOQ)	19.8*	NA	13.5 ^a	17.9	27.3 ^β	3.5 (0.1)*****

*Moyenne géométrique ; **Donné en pourcentage de lipide ; ****Donné en quantité de lipide ; *****Mesuré sur des fœtus à la suite d'un avortement ; *****Erreur type. ^a25ème percentile ; ^β75ème percentile.

Annexe 5 : Compte-rendu du congrès ISES 2019

Compte rendu de congrès

Conférence sur les environnements bâtis, naturels et sociaux

18-23 août 2019, Kaunas (Lituanie)

Du 18 au 23 août 2019 s'est tenue à Kaunas, en Lituanie, la conférence intitulée « Les environnements bâtis, naturels et sociaux : impacts sur les expositions, la santé et le bien-être ». Ce colloque était commun à deux sociétés savantes : l'*International Society of Exposure Science* (ISES) et l'*International Society of Indoor Air Quality and Climate* (ISIAQ). Rassemblant 474 participants de 44 pays différents, la conférence a abordé une large variété de thèmes : sources et expositions aux polluants (émissions, concentrations, modélisations, biosurveillance, etc.), évaluation des dangers et des risques, santé et confort des individus, incertitudes et perception, ou encore mesures possibles de réduction (pratiques, politiques) et communication.

Sans prétendre à l'exhaustivité, ce compte rendu présente certains éléments marquants parmi les nombreux thèmes mis à l'honneur lors de cette conférence.

Changement climatique et qualité de l'air intérieur

Depuis la conférence *Indoor Air* de 2018, le changement climatique et ses effets sur la qualité des environnements intérieurs font désormais l'objet de sessions dédiées. Une session a ainsi été consacrée à ce sujet. Le premier exposé présentait l'utilisation des résultats des mesures de température intérieure par des capteurs bas coût au domicile de particuliers. Ces mesures ont été réalisées par les particuliers eux-mêmes. Environ 1 300 familles résidant dans l'agglomération londonienne ont mis à disposition leurs données, ce qui a permis de caractériser finement les îlots de chaleur urbains lors de la canicule qu'a connue Londres durant l'été 2018.

Un autre exemple de l'utilisation de capteurs grand public a été présenté. Dans l'agglomération d'Elizabeth, NJ, États-Unis, 24 personnes âgées ont reçu des capteurs mesurant à l'extérieur et à l'intérieur de leur logement la température, l'humidité relative ainsi que les concentrations en ozone, $PM_{2,5}$ et CO_2 . D'autres capteurs ont été installés de sorte à caractériser l'ouverture des fenêtres et l'utilisation de la climatisation. L'objectif était d'étudier, pendant plusieurs jours, l'impact de températures élevées ($> 33^\circ C$) sur la qualité de l'air intérieur et les comportements. L'étude démontre un effet d'une combinaison de facteurs sur les valeurs mesurées en intérieur : les températures et concentrations extérieures ainsi que les comportements individuels.

Toujours aux États-Unis, une étude menée par l'école de santé publique de Harvard visait à évaluer les impacts sanitaires liés aux expositions intérieures aux $PM_{2,5}$ d'origine extérieure, dans l'agglomération de Boston, à l'aide d'un scénario climatique pour la période 2055-2065. À partir des méthodes classiques d'évaluation de l'impact sanitaire des particules, basées sur des risques relatifs pouvant entraîner des causes de décès non accidentelles, la mortalité liée aux $PM_{2,5}$ provenant de l'extérieur est évaluée en distinguant la mortalité propre à la hausse concomitante de la température. Une augmentation de la mortalité mensuelle est ainsi calculée, pouvant aller jusqu'à 3,7 % pour le mois de septembre par rapport à la situation actuelle. Parallèlement, un effet protecteur des températures plus douces en hiver est observé, avec une réduction de la mortalité allant de 1,6 à 4,4 % pour les mois d'hiver (janvier à avril).

Enfin, une approche basée sur la modélisation a été présentée. Elle

visait à évaluer, pour un bâtiment résidentiel localisé dans quatre zones climatiques contrastées aux États-Unis, l'impact de travaux de rénovation énergétique sur la qualité de l'air intérieur (utilisation du logiciel CONTAM) et sur les consommations d'énergie (logiciel EnergyPlus). Les résultats montrent d'importantes disparités régionales et soulignent l'intérêt de cette approche globale, qu'il convient également de déployer suivant des scénarios prospectifs dans le contexte du changement climatique.

Évaluation de la charge de morbidité, réglementation et surveillance de la qualité de l'air intérieur

Cette conférence a également été l'occasion de mettre en perspective les approches des différents pays au sujet du fardeau sanitaire (*burden of disease*) que représente la pollution de l'air intérieur et de la mise en place de réglementation pour limiter l'exposition des populations.

Une session a ainsi été consacrée à l'estimation de la charge de morbidité associée à l'exposition à la pollution de l'air intérieur, au niveau national (France et Chine) et européen. Une estimation basée sur les résultats des projets ENVI, IAIAQ, HEALTHVENT et EBODE a permis d'évaluer dans 26 pays européens l'impact et la contribution relative des différents polluants dans cette charge de morbidité ainsi que la part de la pollution intérieure à cette charge en comparaison avec celle de l'extérieur. Les résultats montrent que les particules fines ($PM_{2,5}$) issues de l'extérieur ont un fardeau sanitaire élevé par rapport aux particules générées à l'intérieur des locaux, au radon, aux bioaérosols et à la fumée de tabac.

Ces résultats sont cohérents avec les estimations présentées dans cette même session pour la France et pour la Chine. En France, 75 % de la charge de morbidité liée à la pollution de l'air intérieur est attribuée à l'exposition aux PM_{2,5} selon l'évaluation réalisée par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) et l'Anses. Les orateurs ont souligné le fait que ces estimations sont faites sur un nombre limité de polluants, en fonction des données disponibles, et en estimant la contribution relative de chacun des polluants pris individuellement, ce qui peut conduire à une sous-estimation du poids que représentent les polluants de l'air intérieur dans le fardeau des maladies. Le rôle du renouvellement d'air des bâtiments a également été évoqué. Il a ainsi été montré que la contribution des sources intérieures au nombre d'années de vie perdues pour incapacité liée à la pollution de l'air intérieur diminuait avec une augmentation du débit de ventilation : alors que cette contribution est de plus de 90 % avec un débit d'air très faible, elle passe à 50 % avec un débit d'air à 15 m³/h par personne. Cependant, le nombre total d'années de vie perdues n'était au global que peu modifié, la diminution de la contribution des sources intérieures étant contrebalancée par celle des sources extérieures. Ceci montre l'importance de la prise en compte des problématiques de transfert dans les réflexions menées sur la qualité de l'air intérieur.

La question des valeurs guides, qu'elles soient réglementaires ou non, et de la surveillance de la qualité de l'air dans les bâtiments a également été traitée dans de nombreuses présentations, mettant en évidence une grande disparité selon les pays. Au cours de la session consacrée aux valeurs guides de la qualité de l'air intérieur, ces différences sont apparues non seulement entre pays proches, pour les pays scandinaves par exemple, mais également au sein d'un même pays, comme pour les États-Unis. L'ISIAQ a présenté un outil permettant de recenser les

différentes valeurs de référence définies au niveau international, accessible sur demande¹. Les présentations ont aussi mis en évidence une avance des pays asiatiques sur le sujet, notamment vis-à-vis de la réglementation sur la qualité de l'air intérieur. Ainsi, en Chine, une réglementation est en place depuis 2003 définissant des valeurs limites pour un grand nombre de paramètres physiques (température, humidité, débit d'air), chimiques (dioxyde de soufre, dioxyde d'azote, dioxyde de carbone, ozone, monoxyde de carbone, ammoniac, formaldéhyde, benzène, toluène, xylène, composés organiques volatils totaux, benzo[a]pyrène, PM₁₀) et biologiques (nombre de colonies bactériennes). Des évolutions sont à prévoir prochainement avec l'intégration de nouveaux polluants. En Corée du Sud, une réglementation de la qualité de l'air dans les établissements recevant du public existe depuis 2003. Elle intègre les particules (PM_{2,5} et PM₁₀), le dioxyde d'azote, le formaldéhyde, le monoxyde de carbone et les bactéries. Des mesures doivent être réalisées annuellement dans les stations de métro, musées, centres commerciaux et autres lieux accueillant du public, afin de vérifier que les valeurs limites annuelles sont respectées, sous peine de sanctions financières.

Exposition des populations aux pesticides

De nombreux travaux sur l'exposition des populations aux pesticides ont également été présentés. Ces études évaluent l'exposition des populations humaines aux pesticides spécifiquement ou conjointement avec d'autres familles de substances, comme les substances perfluoroalkylées ou polyfluoroalkylées et les phtalates.

Une session entière était consacrée au projet OBO (*Onderzoek Bestrijdingsmiddelen en Omwonenden*) qui a pour objectif d'évaluer l'exposi-

tion aux pesticides de populations résidant à proximité des zones agricoles aux Pays-Bas. Ce projet, démarré en 2015, doit notamment améliorer les connaissances sur la toxicocinétique de cinq pesticides : asulame, carbendazime, chlorprophame, prochloraz et tébuconazole. Afin de mieux décrire les phénomènes de volatilisation et de dérive atmosphérique, une campagne de mesures dans l'air extérieur et les poussières intérieures a été effectuée pour des résidences situées à moins de 500 mètres d'une parcelle agricole, ainsi que dans les urines des résidents. Au total, 46 pesticides ont été mesurés dans les poussières des logements ainsi que dans l'air. Les concentrations augmentent lorsque les logements sont plus proches des zones agricoles. En parallèle, deux expériences sur des adultes sains volontaires ont été conduites. Une dose par voie orale et une autre par voie cutanée ont été administrées à deux semaines d'intervalle pour déterminer la cinétique de ces pesticides et des métabolites associés. Concernant l'exposition externe, l'inhalation et le contact cutané *via* les poussières semblent être les voies d'exposition majoritaires. Concernant l'exposition interne, les résultats pour la matrice urinaire montrent que des concentrations plus importantes sont mesurées à la suite d'une exposition par ingestion comparativement à une exposition par voie cutanée. La plupart des métabolites retrouvés ont d'ailleurs déjà été identifiés dans des études animales. L'étude conclut également sur l'obtention de corrélations positives entre les concentrations urinaires et les concentrations dans les milieux environnementaux (air et poussières).

Des travaux de modélisation ont également été présentés. Une des approches consiste à combiner cinq modèles décrivant la dérive, la volatilisation, la dispersion atmosphérique ainsi que les échanges air extérieur/intérieur et air/poussières. Une autre étude décrivait une approche intégrée

¹ ieaguidelines@gmail.com

Compte rendu de congrès

de l'évaluation de l'exposition en prenant pour cas d'étude l'exposition au chlorpyrifos dans la région Picardie en France. Cette étude modélise les émissions et transferts de chlorpyrifos depuis les épandages vers les compartiments environnementaux et les populations pour estimer l'exposition externe et interne.

Quatre études de mesures d'imprégnation biologique afin d'estimer l'exposition aux pesticides ont été présentées : une cohorte américaine sur l'exposition aux néonicotinoïdes (NHANES, 2015-2016), une campagne norvégienne (dans le cadre du projet EuroMix) sur l'exposition par ingestion au boscalid et à l'imazalil, une étude allemande (GerES V) sur l'exposition au glyphosate et à certains composés organochlorés (DDE, DDT) ainsi qu'une étude irlandaise sur l'exposition au glyphosate (projet IMAGE). Des niveaux de détection très variés dans les urines selon les pesticides ont été retrouvés : 1 % pour l'imazalil, entre 0,5 et 35 % pour les néonicotinoïdes, 20 et 52 % pour le glyphosate, 46 % pour l'AMPA (métabolite du glyphosate) et 99 % pour le M510F01 (métabolite du boscalid). Ces études ont permis d'identifier des populations potentiellement plus exposées aux pesticides suivant l'âge (néonicotinoïdes, glyphosate), le sexe (boscalid), le niveau socio-économique (DDE, DDT) ou l'origine ethnique des individus (néonicotinoïdes, DDE, DDT).

Utilisation de capteurs miniaturisés pour caractériser la qualité de l'air intérieur et l'exposition des populations

L'utilisation de capteurs miniaturisés pour la caractérisation des environnements et de l'exposition des personnes a été au centre de trois sessions spécifiques (*Sensors and tools*, *Smart sensing strategies of pollutants* et *Community involvement in air quality studies*). Des

communications orales ou affichées dans d'autres sessions ont également présenté des résultats obtenus avec ce type d'instruments. Ceci reflète les possibilités intéressantes fournies par ces capteurs, et l'intérêt croissant que leur portent les chercheurs.

Plusieurs études ont présenté les résultats d'évaluation en laboratoire ou dans des environnements réels de différents capteurs miniatures. Les performances métrologiques sont étudiées pour la mesure de concentrations massiques en particules (PM_{2,5} en majorité, mais également PM₁, PM₁₀ ou encore noir de carbone) et de concentrations de certains polluants gazeux (généralement NO₂, O₃, CO₂, CO ou COV totaux).

D'autres études se sont focalisées sur le déploiement de ces capteurs dans différents environnements, pour des campagnes de mesure pouvant durer en général quelques jours, quelques semaines voire plusieurs mois, suivant les objectifs et lieux étudiés. Il existe une grande variété d'études, comme l'évaluation de l'exposition personnelle à la pollution générée par le trafic routier à Taïwan, Toronto, en Californie ou dans l'État de New York, ou bien le transfert de particules de l'extérieur vers l'intérieur. Une étude de l'université de Haïfa (Israël) s'est par exemple focalisée sur la distribution de particules dans un pub due à la présence de fumeurs à l'extérieur. D'autres intervenants ont présenté les niveaux de pollution dans des lieux professionnels, dont de nombreux bâtiments universitaires, des hôpitaux ou bien une usine automobile. Les logements ont également été investigués, avec par exemple l'exposition des enfants à la pollution engendrée par le chauffage au bois dans le cadre de la *New Hampshire Birth Cohort Study*, ou les sources liées aux appareils utilisés et aux activités. De manière générale, les opportunités que pourraient apporter les capteurs miniatures pour les « *smart buildings* » ont été discutées, de la conception des bâtiments jusqu'à leur gestion ou encore la maintenance des systèmes

de ventilation. Ces capteurs peuvent également être utiles pour la sensibilisation des publics à la problématique de la qualité de l'air. Enfin, l'utilité des capteurs lorsque des moyens de mesure classiques ne peuvent pas être mis en œuvre a été présentée dans deux posters se rapportant à une étude au Ghana. Des capteurs de CO, d'oxydes d'azote et de particules ont été utilisés pour mesurer l'exposition aux produits de combustion de biomasse, dans le cadre de mesures interventionnelles, et ont également fourni des informations quant au respect du protocole opératoire par les participants.

Un point notable est le développement de projets d'envergure, avec par exemple SensMat.eu ou encore PRAISE-HK (*Personalized Real-Time Air Quality Informatics System* – Hong Kong). Cette application² vise à fournir en temps réel la caractérisation des niveaux de polluants et des sources d'émission à l'échelle de la ville, avec une haute résolution spatiale et temporelle. Couplant capteurs miniatures distribués, stations de mesure fixes, météorologie, modélisation atmosphérique, *big data*, ou encore science participative, ce type de projets démontre les opportunités pour l'avenir des études sur la qualité de l'air.

Des limites ont néanmoins été énoncées sur les technologies des capteurs, l'analyse des données, le développement des moyens de contextualisation des mesures ou bien les données de sortie pour les utilisateurs. En effet, au travers des nombreuses présentations sur les capteurs et leur utilisation, une conclusion assez générale est qu'afin de déployer massivement des capteurs miniatures, les limites technologiques doivent être adressées. Des informations supplémentaires sur les performances, la précision ou l'exactitude des mesures sont requises car souvent jugées insuffisantes pour

² <http://praise.ust.hk/>

Compte rendu de congrès

trancher sur la pertinence des appareils pour le but fixé. Enfin, les défis les plus importants concernent la connectivité des capteurs et l'interprétation des grandes quantités de données collectées.

Les composés organiques semi-volatils (COSV) dans les environnements intérieurs : mesure et modélisation

Un symposium a été consacré aux dernières études sur l'exposition aux COSV dans les environnements intérieurs. Leur présence dans les matériaux de construction, les produits de consommation et autres objets présents dans les habitats est largement constatée et documentée. Comprendre leur devenir et leur transport dans les environnements intérieurs est donc essentiel afin d'estimer l'exposition et les risques pour la santé. L'évaluation de l'exposition a pu être faite soit par détermination des concentrations de COSV dans les environnements intérieurs par prélèvements et analyses d'échantillons d'air et de poussières intérieurs, soit par biosurveillance de leurs niveaux ou des niveaux de leurs métabolites dans des matrices biologiques telles que l'urine, le sérum maternel, le sang ou les cheveux. La session a également permis de résumer l'état de la recherche portant sur la modélisation de la concentration en COSV à l'intérieur des locaux.

En raison de leurs propriétés physico-chimiques, les COSV sont répartis entre différents compartiments dans les environnements intérieurs : phase gazeuse, particules en suspension dans l'air et poussière déposée. Une étude sur la répartition de cinq COSV entre l'air et la poussière d'une pièce a été réalisée et les résultats montrent que ces composés sont bien quantifiés dans les deux phases. Par conséquent, les populations sont exposées à ces composés par inhalation, contact cutané et ingestion. Une campagne de mesure des concentrations de COSV

dans des urines humaines, dont les sujets ont été placés dans des conditions de laboratoire contrôlées, a montré que l'absorption cutanée de COSV est majoritaire par rapport à l'inhalation. Des études de biosurveillance ont également montré que les vêtements, censés constituer une barrière protectrice contre l'absorption cutanée des COSV, peuvent en réalité accumuler des substances chimiques, entraînant une exposition accrue à celles-ci.

Peu d'études traitent des émissions de COSV issus de matériaux contrairement aux études sur leur présence dans l'air intérieur, la poussière ou les matrices biologiques. Une étude a été réalisée sur les polychlorobiphényles dans 14 produits de consommation. Une autre étude a mis au point une nouvelle méthode à l'aide d'une micro-chambre qui permet de déterminer la concentration gazeuse de COSV émis par les matériaux dans l'air intérieur. Cela permet de mieux comprendre les voies de migration entre les sources et les environnements intérieurs, et ainsi d'estimer plus précisément les risques potentiels.

Concernant la modélisation, des avancées récentes ont été présentées notamment sur l'émission et le transport des COSV, les interactions avec des particules en suspension ou encore l'absorption cutanée. Plusieurs travaux ont évalué les expositions résultant des différentes sources et média d'exposition, mais séparément. La session était l'occasion de proposer un cadre conceptuel harmonisé pour l'ensemble des voies d'exposition aux différentes sources primaires et secondaires, comme l'air et les poussières. Le besoin d'une modélisation prédictive de ces expositions a été souligné, ce qui permettrait aux agences de régulation de réaliser les évaluations de risques sanitaires. La création d'un consensus de scientifiques, à la suite d'un séminaire tenu à Pékin en mai 2019, a été présentée. Ce consensus a pour objectif d'établir une modélisation mécanistique à

partir de données d'émission et de paramètres physico-chimiques, mesurables ou estimables. Il consiste en une suite de modèles, pour certains à construire, pour différentes catégories de sources et voies d'exposition déjà définies. Un tel développement harmonisé de modèles permettrait de faire des évaluations des risques sanitaires génériques, afin d'identifier les substances nécessitant une évaluation *ad hoc*.

Biosurveillance

Les travaux de biosurveillance présentés couvraient un large panel de biomarqueurs d'exposition aux pesticides, composés organiques persistants ou encore métaux. Ces composés sont principalement recherchés avec des méthodes analytiques ciblées ou semi-ciblées : la recherche de contaminants déjà connus et caractérisés par exemple, ou connus mais pour lesquels certaines informations restent incomplètes (e.g. toxicité). Un grand nombre d'études ont présenté les niveaux d'imprégnation de ces composés dans différentes matrices biologiques humaines. Suivant les objectifs des études, l'évaluation des expositions est réalisée aussi bien pour une population générale que spécifique, en étudiant des matrices communes (urine, sang, cheveux, etc.) ou d'autres facteurs comme le stade de vie ou le sexe (méconium, placenta, sang de cordon). Ces travaux représentent principalement trois grandes aires géographiques : les pays européens, nord-américains et asiatiques. Ils visent à identifier les déterminants et autres facteurs d'exposition ainsi qu'à mesurer l'impact des réglementations mises en place. Le cas des bisphénols A, S et F dans la cohorte française Esteban a par exemple été présenté. Les urines d'environ 1 400 citoyens âgés de 6 à 74 ans ont été analysées et l'utilisation d'emballages alimentaires a été identifiée comme source de contamination, principalement aux bisphénols S et F chez les enfants.

Compte rendu de congrès

Bien que les matrices circulantes (fluides physiologiques tels que le sang et les urines) soient largement analysées, une difficulté subsiste concernant l'emploi d'une seule mesure pour les biomarqueurs à demi-vie courte dont la concentration évolue rapidement. Une étude a proposé d'investiguer le schéma des prélèvements urinaires permettant l'établissement de valeurs de doses internes fiables pour une liste de perturbateurs endocriniens (phtalates, pesticides et bisphénols). À l'aide d'une approche statistique de Bootstrap et par l'intermédiaire de prélèvements réguliers, les auteurs ont montré qu'il était difficile de classer correctement les individus par niveau d'exposition, même avec 40 échantillons prélevés. De plus, le nombre d'échantillons nécessaires pour arriver à une valeur centrale stable est dépendante de la nature de la substance. L'urine reste une matrice fréquemment prélevée pour la recherche des composés non persistants ; cependant la gestion de la variation intra-individuelle demeure une question de recherche à élucider.

Une alternative aux prélèvements urinaires consiste à utiliser des cheveux comme marqueurs d'imprégnation à divers polluants à partir d'un unique échantillon. Cette méthode de prélèvement non invasive, mesurant à la fois les composés parents et leurs métabolites, a été mise en pratique dans une étude sur une population de 117 adultes et 40 enfants vivant à Grande-Synthe. Les auteurs ont analysé, à l'aide de trois méthodes multi-résidus, 152 polluants organiques (pesticides, PCB, bisphénols, PBDE), 36 métaux, 62 hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et métabolites (OH-HAP). Dans l'ensemble des échantillons, 34 à 70 polluants organiques ont été détectés chez les adultes et 33 à 70 chez les enfants. Quinze composés ont été détectés systématiquement chez les enfants, 13 pesticides et 2 bisphénols, et 14 chez les adultes, 13 pesticides et le bisphénol A.

L'utilisation plus fréquente du cheveu comme indicateur d'imprégnation se justifie par son fort potentiel, car cette matrice biologique permettrait d'évaluer une partie de l'exposome d'un individu. Suivant les objectifs des études, il est toutefois recommandé de considérer la pertinence et la faisabilité d'une étape de lavage du cheveu dans le protocole de préparation de l'échantillon. Ce lavage a pour but d'éliminer les contaminants fixés aux cheveux du fait de leur présence dans l'environnement immédiat, qui ne sont pas représentatifs de l'exposition interne. Néanmoins, cette pratique augmente le risque de perdre des composés d'intérêt.

Les expositions aux polluants environnementaux des femmes enceintes ont également été abordées, avec notamment la présentation de résultats issus de cohortes mères-enfants. Les concentrations en métabolites de pesticides ou de phtalates ont été mesurées dans les urines maternelles à différents trimestres de grossesse. Dans le cadre de la cohorte californienne MARBLE, les auteurs concluent, sur la base de l'augmentation ou de la diminution de la moyenne géométrique des concentrations de plusieurs métabolites, à un changement de profil d'exposition aux phtalates des femmes enceintes entre 2007 et 2013. Les résultats de mesures réalisées à partir du sang issu de cordon ombilical ont également été présentés. Pour des raisons éthiques, il n'est pas envisagé de mesurer des concentrations fœtales de polluants en cours de grossesse. Cependant, l'utilisation des concentrations dans le sang, maternel ainsi que celui issu du cordon ombilical, comme substituts des concentrations fœtales, est intéressante mais pose des difficultés d'interprétation en l'absence d'information précise sur les scénarios d'expositions (doses, temps d'exposition, cinétiques maternelles et fœtales, etc.). Afin de mieux évaluer le risque fœtal, il convient d'étudier les liens entre expositions internes chez le fœtus et effets observés. Par expo-

sitions internes chez le fœtus, il est question des quantités de matière d'un polluant ou de ses métabolites, présents au sein même des organes en développement, ainsi que dans le système sanguin. Une étude portant sur un modèle générique de toxicocinétique, de type *Physiologically based pharmacokinetic* (PBPK), a été présentée. Ce modèle de grossesse, liant des compartiments maternels et fœtaux par une structure de passage transplacentaire, peut être utilisé pour prédire des concentrations internes fœtales au cours des trois trimestres de grossesse à partir de données issues d'études de biosurveillance : concentrations maternelles, placentaires, sang de cordons, etc. Il pourrait également servir à estimer, dans une démarche d'évaluation de risques, une dose interne fœtale associée à un indice toxicologique de la dose interne maternelle.

La biosurveillance en Europe a fait l'objet d'une conférence plénière et d'une session sur le projet européen *Human Biomonitoring for Europe* (HBM4EU, H2020³). Ce projet vise à caractériser l'exposome actuel des citoyens européens et son évolution, pour mieux appréhender d'éventuels risques à long terme de contamination du continuum environnement-aliment-santé. Il s'agit d'un projet de grande envergure où les scientifiques, les évaluateurs du risque chimique et les gestionnaires travaillent en étroite collaboration. Plusieurs aspects ont été présentés comme la coordination des différents laboratoires partenaires, la gestion des résultats (collecte, partage, disponibilité, etc.) ou encore des points plus spécifiques liés à certains travaux de recherche. Des nouvelles approches innovantes sont développées au sein de ce projet comme l'utilisation de réseau moléculaire afin d'avoir une évaluation globale de l'exposition, par l'établissement de corrélations entre les contaminants et l'évaluation des effets cocktail. Cette approche de traitement bio-informatique, qui éta-

³ www.hbm4eu.eu

blit des liens entre les contaminants connus quantifiés à partir de méthodes ciblées, est prometteuse afin de gagner en compréhension de l'exposition des populations. Cependant, les contaminants émergents ne sont pas pris en compte par ces méthodes ciblées. L'évolution permanente de l'exposome ne peut pas être caractérisée par des méthodes recherchant des composés connus uniquement. C'est pourquoi les méthodes dites non ciblées sont développées dans le but d'anticiper de futures/nouvelles menaces pour la santé et sont complémentaires aux méthodes ciblées. Du point de vue pratique, ces approches non ciblées étudient un échantillon dans sa globalité et sans *a priori*, de sorte à identifier d'éventuels nouveaux marqueurs d'exposition. Une étude sur le lait maternel a démontré qu'à partir d'un protocole non ciblé, il était possible de retrouver des marqueurs d'exposition non réglementés qui sont pourtant potentiellement préoccupants et donc d'intérêt. Les auteurs citaient notamment les métabolites de certains pesticides comme le chlorothalonil. Toutefois, les processus de validation classiquement utilisés pour les méthodes ciblées ne sont pas nécessairement transposables aux non ciblées. Il est donc nécessaire d'adapter les protocoles d'évaluation des méthodes.

En conclusion, le développement d'outils informatiques de modélisation et d'approches non ciblées est en plein essor, afin de mieux caractériser et d'acquérir des données d'exposition le long terme. De nombreux auteurs ont souligné l'importance de considérer les métabolites des contaminants en plus des composés parents, car leur toxicité peut être plus élevée et la concentration des composés parents peut décroître rapidement en raison de la métabolisation, et ces derniers peuvent donc ne plus être détectés. Cela permet ainsi de mieux évaluer la toxicité et l'exposition aux contaminants, notamment en vue de futures réglementations.

Priorisation des polluants dans les environnements intérieurs

Au sein de cette thématique, de nombreux intervenants ont présenté des méthodes de traitement haut débit (« *high throughput screening* ») dans le but de hiérarchiser rapidement un grand nombre de substances suivant différentes informations. Une méthode développée par l'Agence américaine de protection de l'environnement se focalisant sur les substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées a été détaillée, cette famille chimique présentant des enjeux sanitaires importants encore mal renseignés. L'objectif de telles études est également de mieux gérer les risques environnementaux posés par les substances en identifiant les priorités.

L'université du Michigan utilise également un modèle d'exposition fonctionnant à haut débit afin d'estimer des doses d'exposition et prioriser les polluants. Ce modèle est construit autour d'une matrice qui représente les transferts entre les différents compartiments environnementaux. Ce modèle a été testé sur trois catégories de produits : jouets, matériaux de construction et produits ménagers. Au-delà de la prédiction de doses d'exposition pour les consommateurs, les résultats montrent qu'il est possible d'utiliser cet outil pour analyser simultanément des milliers de polluants et les classer en fonction de leurs impacts sanitaires.

Le Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) a, quant à lui, développé un système de notation afin d'identifier les substances prioritaires potentiellement présentes dans les environnements intérieurs. L'objectif est de pouvoir sélectionner les substances à mesurer dans les futures campagnes de mesures réalisées par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur, en particulier lors de la campagne nationale « Logements » qui va démarrer en 2020. Une large revue de la littérature a été

réalisée afin d'identifier les substances potentiellement présentes : composition des matériaux et produits de consommation, données d'émission, précédentes campagnes de mesures, y compris dans la littérature grise et scientifique. Les substances sont ensuite classées suivant un système de notation attribuant des scores plus élevés aux substances présentant des effets sanitaires à long terme de type cancérigène, mutagène, reprotoxique, potentiel perturbateur endocrinien, toxicité spécifique pour certains organes cibles et sensibilisant respiratoire ou cutané. Une liste de 2 741 substances a ainsi été établie et 256 identifiées comme prioritaires. Le modèle présenté souligne toutefois l'absence de données pour 75 % des substances, renforçant le besoin de connaissances sur les substances potentiellement présentes dans les matrices environnementales et leurs effets sanitaires.

De manière générale, la plupart des présentations concluent à un manque important de données sur la toxicité et l'exposition (méthodes d'analyse et de mesure, sources, transferts, niveaux de concentration), ainsi que sur les coûts et performances pour l'ensemble des matrices environnementales (air, sols, eaux) quand des méthodes de prélèvement et d'analyse existent bien.

Notion de microbiote « sain » en lien avec une humidité optimale dans les bâtiments

Une session a abordé l'humidité et la composition microbiologique de l'air intérieur. Le Dr Taylor de la *Harvard Medical School* observe qu'un air sec altère les fonctions de barrière et diminue la résistance aux infections chez l'homme. Les mécanismes de protection respiratoire auraient besoin d'une humidité relative entre 40 et 60 % ; en dessous et au-delà, les pathogènes présenteraient un potentiel infectieux plus élevé et, en conséquence, des défenses plus faibles observées pour l'homme d'après

Compte rendu de congrès

plusieurs études. Ces conditions optimales d'humidité relative sont reprises par les médecins de l'Académie nationale des sciences, affirmant que ce sont des déséquilibres du microbiote qui vont favoriser la survenue de maladies. Un autre facteur important serait le « microbiote » propre aux bâtiments. Des éléments tels que la structure, les matériaux, la ventilation ou les pratiques des occupants vont entraîner la sélection de différents micro-organismes qui, par la suite, survivent et interagissent avec les occupants. Une faible biodiversité de ces organismes aura pour conséquence une moyenne plus élevée de pathogènes. En comparaison, l'homme ayant vécu plus de 350 000 ans au sein de la nature dans des écosystèmes riches d'une flore très variée (eau, air, sol,

plantes), cela lui a permis de développer son système immunitaire. Depuis deux siècles, ce mode de vie a considérablement changé et la population passe aujourd'hui plus de 80 % de son temps dans des espaces clos. Ces bâtiments offrent peu de niches où des bactéries peuvent se développer. Pour des raisons d'hygiène, les matériaux sont de plus en plus hydrophobes, inorganiques et non poreux. Ces conditions de stress peuvent sélectionner des bactéries capables de dormance, multi-résistantes. Selon les intervenants, le concept d'hygiène tel qu'il est compris à ce jour devrait être revu, car nos meilleurs alliés contre les pathogènes sont leurs compétiteurs non dangereux, la flore commensale. Les conseils généraux prodigués sont donc de conserver un lien avec la

nature de sorte à développer au mieux un système immunitaire résistant, tout en évitant l'exposition fréquente à des produits chargés en substances chimiques tels que les produits d'entretien. Les environnements entièrement stériles ne conviennent que dans des cas spécifiques tels que les hôpitaux (salles d'isolement, salles d'opération chirurgicale, etc.).

**Jérémie Achille, Tamara Braish,
Marc Codaccioni, Hélène Desqueyroux
Philippe Glorennec,
Benjamin Hanoune, Marion Hulin,
Corinne Mandin, Mélanie Nicolas,
Mariane Pourchet, Gaëlle Raffy,
Corentin Regrain, Wenjuan Wei
<jeremie.achille@cstb.fr>
<corinne.mandin@cstb.fr>**

Title: Assessment of fetal exposure to chemicals by Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling and application to biomonitoring data.

Keywords : PBPK modelling ; Biomonitoring ; Exposome ; Pregnancy ; Fetal exposure.

Abstract :

Numerous biomonitoring studies have shown the exposure of pregnant women to synthetic substances. In parallel, several epidemiological studies have highlighted associations between maternal blood concentrations measured during pregnancy or cord blood concentrations measured at birth and adverse effects in the offspring at birth or later in life. However, this type of measurements does not guarantee being representative of in utero exposures throughout pregnancy. Furthermore, it is not possible to measure longitudinally fetal concentrations due to obvious ethical reasons. Pregnancy physiologically-based pharmacokinetic (pPBPK) models allow the simulation of xenobiotic internal exposures in different maternal and fetal organs during gestation. Therefore, they offer an opportunity to better estimate the relationship between the dose and the risk of a toxic effect by considering tissue dosimetry. Although pPBPK models often incorporate physiological changes associated with pregnancy, some processes are still poorly known such as placental transfer (PT). The aim of the thesis is to improve the integration of PT in pPBPK modelling in order to predict fetal internal exposures from biomonitoring data.

First, a scientific literature review of the published pPBPK models was conducted with a focus on the various model structures used to describe PT. It allowed the identification of 12 structures among 50 original models which corresponded to 4 types of kinetic profiles according to the number of transfer constants. Animal in vivo data were identified as the main source to support their parameterization although they cannot be directly extrapolated to humans and imply the killing of numerous animals. From this basis, we developed a pPBPK model which integrated four transfer models calibrated using non-animal methods so as to assess their performance to predict the fetal dosimetry on a set of ten substances. Our results show that the performance varied among models and substances, preventing the identification of a reference predictive model. Monte-Carlo simulations showed that one of the transfer models differed from the others in terms of fetal exposure variation across trimesters. Finally, a global sensitivity analysis shed light on a great extent of influence of the transfer constants as well as the metabolic clearance and fraction unbound, to a lesser extent, on simulated fetal exposure. The last part of the thesis consisted in applying the developed pPBPK model to estimate the internal fetal concentrations of two PCB and two PBDE substances from observed maternal plasma concentrations taken from the French ELFE cohort. To that end, we selected a specific PT model for each compound based on the prediction of fetal to maternal concentrations ratio at term. The ranking of chemicals based on the simulated exposure indicators varied between mother and fetus at term, as between the first and the other two trimesters in fetal plasma.

In conclusion, this work highlights the potential of pPBPK modelling in the prenatal exposures assessment. It demonstrates the ability of a model to simulate adequate internal exposure indicators from a mechanistic and temporal points of view, notably from biomonitoring data. Furthermore, in light of strong ethical and regulatory constraints, this work indicates the role of alternative methods in the parameterization of key processes of the internal fetal dose such as the transplacental passage. This work could be used for the assessment of the prenatal exposome as well as in the developmental toxicity risk assessment of a substance.

Titre : Évaluation de l'exposition fœtale aux substances chimiques grâce à la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) et son application aux données d'imprégnation des populations.

Mots-clés : Modélisation PBPK ; Biosurveillance ; Exposome ; Grossesse ; Exposition fœtale.

Résumé :

Des études de biosurveillance ont montré l'exposition des femmes enceintes à des substances de synthèse. Parallèlement, plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence des associations entre des concentrations mesurées dans le sang des femmes enceintes ou dans le sang de cordon et des effets néfastes sur le nouveau-né comme sur sa santé plus tard dans la vie. Néanmoins, ce type de mesures n'offre pas la certitude d'être représentatif des expositions intra-utérines tout au long de la grossesse, et il n'est pas envisageable de mesurer longitudinalement les concentrations fœtales pour des raisons éthiques évidentes. Les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie pour la femme enceinte et son fœtus (pPBPK) permettent de simuler les expositions internes d'un xénobiotique dans différents organes au cours de la grossesse. Ils fournissent donc l'opportunité de parfaire les estimations de la relation entre dose et risque de survenue d'effets toxiques par une amélioration de la dosimétrie au niveau des tissus. Toutefois, même si les modèles pPBPK peuvent intégrer les changements physiologiques liés à la grossesse, la connaissance de certains processus reste parfois limitée. C'est notamment le cas du passage transplacentaire (PT). L'objectif de la thèse consiste à améliorer la prise en compte du PT dans la modélisation pPBPK en vue de prédire des expositions internes fœtales à partir de données de biosurveillance.

Une revue de la littérature sur la modélisation du PT dans les modèles pPBPK a été menée. Ce travail a permis d'identifier 12 structures parmi 50 modèles originaux qui correspondent à 4 types de profils cinétiques liés au nombre de constantes de passage. Les données animales représentaient leur principale source de paramétrisation, même si celles-ci ne sont pas directement extrapolables à l'homme et impliquent le sacrifice de nombreux animaux. A partir de notre revue, nous avons développé un modèle pPBPK intégrant quatre modèles de PT non basés sur des données animales afin d'évaluer leurs performances prédictives de la dosimétrie fœtale sur 10 composés. Nos résultats montrent que ces performances variaient suivant les modèles et les substances, empêchant d'identifier un modèle prédictif de référence. Des simulations Monte-Carlo ont permis de montrer qu'un des modèles différait des trois autres concernant les variations de profils d'exposition fœtale au cours des trimestres de grossesse. Enfin, une analyse de sensibilité globale a souligné l'influence majeure des constantes de passage et dans une moindre mesure de la clairance métabolique comme de la fraction libre sur l'exposition fœtale simulée. La dernière partie de la thèse a consisté à utiliser le modèle pPBPK développé pour estimer les concentrations internes fœtales des enfants de la cohorte française ELFE pour deux PCB et deux PBDE à partir de concentrations plasmatiques maternelles. Pour ce faire, nous avons sélectionné un modèle de PT spécifique à chaque composé sur la base de la qualité de prédiction de ratios de concentrations fœtale sur maternelle à terme. Le classement des substances basé sur des indicateurs d'exposition simulés s'est révélé être variable entre la mère et le fœtus à terme, comme entre le premier et les deux autres trimestres dans le plasma fœtal.

En conclusion, ce travail souligne le potentiel de la modélisation pPBPK pour l'évaluation des expositions prénatales. Il démontre la capacité d'un modèle à simuler des indicateurs d'exposition interne adéquats d'un point de vue mécanistique et temporel, notamment à partir de données de biosurveillance. Aussi, dans un contexte de fortes contraintes éthique et réglementaire, ce travail éclaire sur l'apport des méthodes alternatives dans la paramétrisation de processus clé de la dose interne fœtale tel que le passage transplacentaire. L'apport de cette thèse pourra être mis œuvre dans l'étude de l'exposome prénatal comme dans l'évaluation du risque de toxicité développementale d'une substance.