



HAL
open science

Modélisation mathématique de la cancérogenèse par des produits chimiques

Frédéric Bois

► **To cite this version:**

Frédéric Bois. Modélisation mathématique de la cancérogenèse par des produits chimiques. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Verlaine - Metz, 1988. Français. NNT : 1988METZ019S . tel-01775761

HAL Id: tel-01775761

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01775761>

Submitted on 24 Apr 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE METZ
CENTRE DES SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE METZ
MENTION SCIENCES

MODELISATION MATHEMATIQUE
DE LA CANCEROGENESE
PAR DES PRODUITS CHIMIQUES

SOUTENUE PAR
FREDERIC BOIS
DOCTEUR EN PHARMACIE

LE
13 DECEMBRE 1988

MEMBRES DU JURY :

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE DE METZ



022 420300 1

J.C. BLOCK
J. KALDOR
J.C. LEFEUVRE
R. MASSE
P. VASSEUR
L. ZEISE

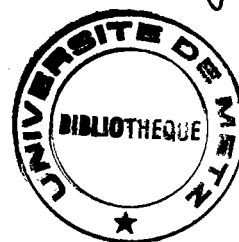
UNIVERSITE DE METZ
CENTRE DES SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE METZ
MENTION SCIENCES

MODELISATION MATHEMATIQUE
DE LA CANCEROGENESE
PAR DES PRODUITS CHIMIQUES

SOUTENUE PAR
FREDERIC BOIS
DOCTEUR EN PHARMACIE
LE
13 DECEMBRE 1988

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE -METZ	
N° inv.	19880385
Cote	S/M3 88/19
Loc	Magasin



MEMBRES DU JURY :

J.C. BLOCK
J. KALDOR
J.C. LEFEUVRE
R. MASSE
P. VASSEUR
L. ZEISE

**Je tiens à remercier Paule Vasseur et Jean-Claude Block
qui ont été à l'origine de ce travail,
les membres du jury qui ont bien voulu le juger,
tous ceux qui m'ont aidé à le mener à bien.**

SOMMAIRE

	-pages-
Résumé	
Introduction	1
Contexte de l'Etude	
1. Modélisation des Risques de Cancer	3
1.1. Caractéristiques Principales de la Cancérogenèse	4
1.2. Objectifs de la Modélisation	9
1.3. Modèles Existants	10
2. Toxicologie du Chlorure de Vinyle	
2.1. Introduction	17
2.2. Toxicocinétique	17
2.3. Métabolisme	18
2.4. Mutagénicité	20
2.5. Cancérogénicité	21
3. Toxicologie des Concentrés et Extraits d'Eaux de Boisson	
3.1. Analyse Chimique	24
3.2. Génotoxicité Expérimentale	30
3.3. Etudes Epidémiologiques	32
Méthodes	
1. Formulation du Modèle	
1.1. Niveau de Distribution des Produits	34
1.2. Niveau de Métabolisation des Produits	37
1.3. Niveau du Comportement Cellulaire	40
2. Sélection des Paramètres	43
3. Simulations Monte-Carlo	45
4. Analyse de Sensibilité	50
Résultats	
1. Ajustement des Paramètres pour le Chlorure de Vinyle	
1.1. Niveau de Distribution	51
1.2. Niveau de Métabolisation	51
1.3. Niveau du Comportement Cellulaire	56
2. Simulations Monte-Carlo pour le Chlorure de Vinyle	75
3. Analyse de Sensibilité du Modèle	76
4. Contaminants des Eaux	
4.1. Contaminants Volatils	79
4.2. Contaminants Non-Volatils	88

Discussion	
1. Principes de la Modélisation	96
2. Formulation du Modèle	97
3. Ajustement des Paramètres	98
4. Interprétation des Simulations Monte-Carlo	99
5. Analyse de Sensibilité	100
6. Examen des Résultats Obtenus	101
Conclusion	104
Travaux Cités	106
Annexe 1 : Formulation Mathématique du Modèle	
Annexe 2 : Programmes	

RESUME

Ce travail présente le développement d'un modèle mathématique de la cancérogenèse et soutient la thèse de l'utilité d'une telle approche pour la prévention des risques de cancer, en particulier dans le cas des risques faibles, inaccessibles à l'expérimentation ou aux études épidémiologiques.

Nous présentons une revue de la littérature scientifique consacrée aux principes généraux de la modélisation de la cancérogenèse par les produits chimiques. La toxicologie du chlorure de vinyle monomère et des concentrés et extraits d'eaux de boisson est également exposée, pour référence.

Les trois composantes du modèle: distribution des produits, métabolisme, comportement cellulaire, sont décrites. Sa base mathématique et les programmes informatiques utilisés pour les calculs sont présentés en annexe.

Les résultats de l'ajustement des paramètres du modèle pour le cas de l'action cancérigène du chlorure de vinyle, ainsi que des prévisions des risques de cancer par les contaminants organiques des eaux de boisson sont présentés. Ces résultats sont accompagnés d'une estimation de leur précision par la méthode Monte-Carlo, ainsi que d'une analyse de sensibilité du modèle.

Les hypothèses, les méthodes, les résultats de ce travail sont discutés, et les perspectives qu'il ouvre, esquissées.

INTRODUCTION

Ce mémoire décrit nos travaux sur la modélisation de la cancérogenèse par les substances chimiques et les replace dans le contexte de la recherche contemporaine dans ce domaine.

Cette recherche est essentiellement motivée par le fait que de très nombreux composés, présents naturellement dans notre environnement, ou introduits par les activités humaines, sont des cancérogènes avérés ou suspectés dont l'activité dépend du niveau et de la voie d'exposition, ainsi que de l'espèce animale considérée. Cette cancérogénicité se manifeste à long terme, paraît cumulative, et risque donc d'apparaître pour de très faibles expositions. De ce fait les études sur animaux, outre les questions d'éthique qu'elles soulèvent, sont difficiles à financer, à mener, et à interpréter. Les études des populations humaines sont encore plus délicates, car il est inconcevable d'intoxiquer sciemment nos semblables. Au cours des vingt ou trente dernières années de nombreux travaux ont fait appel à des tests sur systèmes simplifiés (ADN isolé, bactéries, cellules en culture) pour détecter une capacité mutagène des substances, en vue d'en prédire la cancérogénicité. Ces tests sont beaucoup plus faciles à conduire que les précédents, mais leur interprétation est encore plus délicate.

La disparité des résultats ainsi réunis requiert d'en faire la synthèse quantitative. Une telle synthèse peut se faire à l'aide d'un modèle, reproduisant autant que possible les aspects connus du phénomène. Un modèle mathématique, où les seuls objets manipulés sont des quantités abstraites, mises en relation par des équations, convient pour ce propos. Les modèles de cancérogenèse sont relativement complexes, tout comme le phénomène qu'ils prétendent simuler, mais la rapidité des calculateurs électroniques actuels rend ces modèles réalisables et relativement performants.

Nous soutenons la thèse qu'il est possible de développer et d'utiliser avec profit ces modèles pour la prédiction de risques, ou probabilités, de cancer causés par l'exposition aux substances chimiques toxiques.

Ce rapport fera pour commencer le point sur les travaux récents sur la modélisation de la cancérogenèse. Une revue des données publiées, pour le chlorure de vinyle et les contaminants des eaux de boisson, sera faite. Nous

décrivons, dans une troisième partie, la formulation du modèle que nous avons développé et l'appliquerons au cas des composés mentionnés.

CONTEXTE DE L'ETUDE

Cette partie est une revue de la littérature scientifique concernant la modélisation de la cancérogenèse, la toxicologie génétique du chlorure de vinyle et des contaminants des eaux de boisson. Etant donné l'étendue de la littérature publiée, nous avons choisi de ne présenter que les travaux, à nos yeux, les plus significatifs.

1. Modélisation des Risques de Cancer

Les techniques d'estimation des risques de cancer se sont développées pour répondre à une question cruciale pour la santé des populations: existe-t-il des teneurs en dessous desquelles les substances cancérigènes présentes dans notre environnement sont inoffensives? Même si un risque paraît faible pour un individu, par exemple un pour dix mille, sur une population de dix millions de personnes exposées un millier seront affligées d'un cancer, maladie grave.

Il a paru possible, il y a quelques années de bannir complètement l'emploi des cancérigènes connus (Hartley et Sielken, 1977). Par la suite cette exigence s'est montrée très difficile, sinon impossible, à satisfaire: des produits naturels, des médicaments, des habitudes culturelles (tabac), ou des composantes fondamentales de la civilisation industrielle (gaz de combustion...) se révélèrent potentiellement cancérigènes. Au lieu de changer le monde on changea les orientations de la législation des cancérigènes. On tente maintenant, de façon plus réaliste, de définir des limites au-dessous desquelles le risque posé par un produit aux personnes exposées est socialement acceptable. Cette dernière expression appelle quelques commentaires: lorsqu'une large population est exposée, souvent en dehors des lieux de travail, il semble qu'un risque de un sur cent mille ait été typiquement jugé acceptable (Organisation Mondiale de la Santé - OMS, 1984). C'est dire qu'au cours de la vie d'une cohorte de cent mille personnes exposées au produit, celui-ci ne devra pas causer plus d'un cancer. Pour les experts, cette valeur semble suffisamment petite. Sur les lieux de travail, où les expositions sont en général plus fortes et les populations plus petites, les risques admis sont d'habitude plus élevés, ceci pour des raisons souvent alimentées de considérations technologiques ou financières.

La modélisation de la cancérogenèse doit présenter une image claire des aspects fondamentaux du phénomène, et donc s'appuyer sur une théorie du processus de cancérisation. Etablir une théorie suppose de faire des choix parmi les multiples explications possibles, quitte à la modifier ou même l'abandonner si certaines de ses hypothèses ou conséquences se révèlent incompatibles avec les faits.

Un tel modèle, une fois établi, peut recevoir plusieurs applications:

- tester les hypothèses qui le sous-tendent et leurs conséquences. Le modèle peut en ce cas relayer des expérimentations longues, difficiles ou même infaisables.
- préparer des expérimentations: le modèle peut indiquer quelles conditions sont les plus favorables pour observer un effet donné. Il peut ainsi diminuer sensiblement le nombre d'essais préliminaires à effectuer et aider à la planification des expérimentations en vue de leur analyse statistique.
- accéder à des quantités autrement inaccessibles (par exemple un risque, ou probabilité, de cancer chez l'humain pour une exposition donnée à un toxique). La principale application des modèles de cancérogenèse actuels est précisément l'estimation du risque, et nos recherches ont porté sur cet aspect de l'utilisation des modèles.

Nous discuterons tout d'abord de quelques aspects fondamentaux de la cancérogenèse, valables pour l'ensemble des mammifères, puis exposerons les buts de sa modélisation, et finalement décrirons les travaux déjà publiés dans ce domaine.

1.1. Caractéristiques Principales de la Cancérogenèse

La connaissance de quelques-unes des caractéristiques de la cancérogenèse est indispensable à sa modélisation. Nous aborderons l'action indirecte de certains cancérigènes, la nature multi-étape du processus de cancérisation, le rôle des oncogènes cellulaires, la distinction classique entre initiation et promotion, et le problème de l'existence d'un seuil pour l'effet des cancérigènes.

a. Action indirecte de certains cancérigènes

Tous les cancérigènes n'agissent pas directement: très souvent il faut une ou plusieurs transformations métaboliques avant d'aboutir aux cancérigènes ultimes, qui sont généralement des produits plus réactifs que leurs 'parents' et capables de se fixer sur l'ADN (Bannasch, 1983; Haley, 1984). La prise en compte de ces étapes métaboliques est très importante pour une modélisation correcte de la cancérogenèse: les phénomènes mis en jeu sont souvent non-linéaires et peuvent varier largement selon les espèces (Oesch, 1984). Le foie est un organe majeur de métabolisme chez les mammifères, et constitue fréquemment le premier site d'action toxique. Le foie peut aussi être la source de métabolites actifs agissant, après transport sanguin, dans d'autres organes. Cependant des transformations extra-hépatiques peuvent également être importantes (Boyd et al., 1983).

b. Processus multi-étape

Une cellule ne passe pas sans transition d'un fonctionnement normal à un fonctionnement cancéreux. Une multitude d'événements se produisent en cascade, ou indépendamment (Farber, 1984b). Ceci est propre à tout phénomène biologique, qu'il soit pathologique ou non. Il semble cependant que la cinétique d'évolution cancéreuse soit gouvernée par quelques événements indépendants et rares (Barrett et Wiseman, 1987; Cairns et Logan, 1983; Farber, 1984a), sortes de goulots d'étranglement et passages obligés. Malgré le grand nombre d'événements nécessaires, le phénomène prend alors l'aspect d'une progression en quelques étapes, largement espacées dans le temps. S'il est impossible de modéliser dans le détail toutes les réactions impliquées, il est essentiel de tenir compte de la présence de ces grandes étapes de développement. La question se pose alors de leur nature exacte, de leur nombre, et de leur ordre de succession.

Il est généralement admis que des perturbations irréversibles du code génétique sont à l'origine du processus de cancérisation (Balmain, 1985; Balmain et al., 1984; Crump et al., 1976; De Braekeleer, 1984; Maher et Mac Cormick, 1984; Swenberg et al., 1985). *In vitro*, la conversion tumorigénique de cellules animales, c'est à dire leur passage de l'état normal à un état capable d'induire un cancer après réinjection chez l'animal, se fait généralement en plusieurs étapes. Dans le cas de fibroblastes d'embryon de rat, la présence d'une mutation ou une altération génomique a pu être mise en évidence à chacune

de ces étapes (Land et al., 1983). De plus ces perturbations semblent concerner plus spécifiquement certains gènes: les oncogènes, dont le rôle dans la régulation du comportement cellulaire reste encore à préciser. Une fois mutés, ou altérés dans leur expression, ces gènes sont exprimés dans un grand nombre de tumeurs, animales ou humaines (Balmain, 1985; Cooper et Lane, 1984; Cote et al., 1985; Fox et Watanabe, 1985; Harris, 1986). Le lien entre certains oncogènes et des facteurs régulant la croissance, la division, et la maturation cellulaire a été récemment établi, ce qui supporte la conception du cancer comme une altération de la croissance normale des cellules (Rubin, 1985). Il a été montré, pour les produits chimiques, que leur fixation à l'ADN conduit à des mutations (Mac Cormick et Maher, 1983; Swenberg et al., 1985), et que ces mutations peuvent, par exemple, induire la transformation cancéreuse de cellules déjà immortalisées (Newbold et al., 1982). La cancérogenèse chimique pourrait donc s'expliquer par une succession de mutations d'oncogènes cellulaires (Balmain et al., 1984; Farber, 1987; Jenkins et al., 1985; Marshall et al., 1984, Stowers et al., 1987). Ces mutations sont rares car l'ADN cellulaire est protégé contre elles par des processus de réparation enzymatique (Mac Cormick et Maher, 1983, 1985). Il est raisonnable de voir en ces mutations les étapes limitantes du processus. Le lien est alors faisable entre exposition aux toxiques et probabilité de cancer, le nombre d'altérations génomiques dépendant de l'exposition et la probabilité de cancer de la fréquence des altérations.

Le nombre de mutations critiques nécessaires à l'émergence d'une cellule pleinement cancéreuse n'est pas connu avec certitude, et il est possible qu'une seule suffise. Il pourrait d'ailleurs varier selon les types de cancer et leur degré de malignité. Les premières études faites à ce sujet s'appuyaient sur des données épidémiologiques, en particulier sur l'évolution des courbes d'incidence de cancers avec l'âge (Day, 1984). Une exploitation simplifiée de ces données indique que deux à sept étapes sont impliquées (Armitage et Doll, 1954, 1957; Druckrey, 1967; Hakama, 1971; Nordling, 1953). Cependant, les études récentes *in vitro*, ou bien la réanalyse des données précédentes à l'aide de modèles prenant en compte la croissance des cellules cancéreuses ou pré-cancéreuses sont cohérentes avec un nombre d'étapes égale à deux ou trois seulement (Isaacs, 1985; Moolgavkar et Knudson, 1981; Moolgavkar et Venzon, 1979; Pitot, 1983). Il est possible aussi que certains produits n'interviennent qu'à un seul de ces stades.

L'ordre de succession des événements est lui aussi inconnu, dans la mesure où les étapes elles-mêmes sont mal identifiées (Balmain, 1985; Rubin, 1984). Il est fort possible que certaines étapes ne puissent se produire qu'à la suite d'autres leur créant des conditions favorables. Cependant Land et al. (1983) rapportent que, lors de la conversion tumorigénique de fibroblastes d'embryon de rat, les deux étapes capitales, perte de la nécessité d'ancrage et immortalisation, peuvent se faire dans n'importe quel ordre.

c. Initiation et promotion

Parallèlement, et en quelque sorte indépendamment, le concept d'initiation et de promotion, recoupe les observations précédentes. Il est établi que certains produits, non mutagènes, accroissent grandement le pouvoir cancérogène de composés mutagènes. Cette action potentialisatrice ne s'exerce que si le mutagène est appliqué le premier. Les expérimentations correspondantes ont été réalisées au tout début, sur la peau d'animaux entiers, par badigeonnages (Boutwell, 1978; Farber et Cameron, 1980). Selon la théorie admise, dans une première étape, un produit, dit initiateur, altère les cellules de façon irréversible, ces cellules restant quiescentes ou évoluant très lentement. Dans ce schéma, la seconde étape est l'étape de promotion, induite par les ... promoteurs, capables de faire évoluer les cellules précédemment initiées vers un cancer établi (Farber et Cameron, 1980; Hennings et al., 1983; Slaga, 1983). Certains ajoutent une étape de progression qui va de lésions pré-malignes aux lésions métastatiques (Pitot, 1983; Pitot et al., 1981). Bref, un processus multi-étape est avancé. La liaison entre ces observations et cette théorie et celles précédemment exposées est loin d'être clairement définie (Montesano et Slaga, 1983; Weinstein et al., 1984), et le qualificatif multi-étape est appliqué tantôt pour désigner la succession des altérations génétiques, tantôt pour la séquence initiation-promotion. Il s'en suit bien des ambiguïtés et malentendus gênants. Pour notre part, nous réserverons le terme de multi-étape au premier phénomène. Une hypothèse unificatrice peut être avancée: les promoteurs pourraient agir dans le schéma multi-étape précédent en accroissant de façon importante le nombre de cellules diversement altérées (initiales). Au niveau moléculaire, l'action phosphorylante des esters de phorbol, promoteurs très puissants, sur les protéine-kinases intervenant au cours de la division cellulaire, étaye cette hypothèse. Une accélération du processus de cancérisation s'en suivrait. Cette explication est tout à fait plausible et s'inscrit facilement dans le cadre de modèles de cancérogenèse prenant en compte la capacité de division des cellules initiées (Chu et al., 1987; Hennings et al.,

1983; Moolgavkar et Knudson, 1981; Tan et Gastardo, 1985; Tan et Singh, 1987).

d. La cancérogenèse: processus avec ou sans seuil?

Un autre problème, fondamental, du mécanisme de la cancérogenèse et de sa modélisation, est celui de l'absence ou présence de seuils dans l'action des toxiques (Truhaut, 1979). Deux arguments principaux en suggèrent l'absence:

- l'initiation d'un cancer peut se faire dans une seule cellule, par quelques mutations; à la limite, pour une mutation, une molécule de toxique suffit. Expérimentalement de nombreux tests *in vitro* ou *in vivo* montrent une linéarité de la relation dose-mutagenicité, surtout aux plus faibles expositions testées (Ehling et al., 1983).
- certaines lésions de l'ADN peuvent persister, si elles ne sont pas immédiatement létales, jusqu'à la mort de la cellule. Il s'en suit une toxicité cumulative à très long terme.

Par contre, d'autres observations vont à l'encontre des précédentes, ou les nuancent:

- si des processus de réparation fidèles de l'ADN sont opérationnels dans toutes les cellules, il est possible que les lésions ne soient définitives qu'après saturation du mécanisme réparateur.
- l'activité cancérigène de certains produits est associée à des modifications physio-pathologiques (cytotoxicité, hyperplasie ...) cellulaires ou tissulaires, ne se manifestant qu'à partir de certaines doses. Pour autant que ces modifications soient nécessaires à la cancérisation, celle-ci serait limitée par celles-là.

Dans l'un et l'autre cas les arguments proposés sont cohérents. Ils ne s'appliquent cependant pas tous de la même façon à tous les produits ou tous les organismes. On considère généralement que, pour les produits géno-toxiques, il n'existe pas de seuils absolus définissables à priori, mais tout au plus une éventuelle diminution marquée de toxicité aux faibles doses (par le jeu des réparations et détoxifications) (Ehling et al., 1983).

1.2. Objectifs de la Modélisation

On attend de l'utilisation d'un modèle, dans le cadre de l'estimation des risques de cancer, qu'il soit capable de résoudre le problème des extrapolations entre doses, entre espèces, et éventuellement entre voies d'exposition. Précisons ces trois points:

a. Extrapolation entre doses

Les expérimentations animales ne permettent pas de tester les expositions rencontrées naturellement, lorsque celles-ci sont faibles. A ces niveaux d'exposition les effets attendus deviennent très faibles et pratiquement inobservables. Statistiquement, il faut accroître démesurément le nombre des animaux exposés pour pouvoir observer une réponse: les tests de cancérogénicité sont donc faits à forte exposition au toxique. Le modèle doit décrire correctement les données expérimentales, et la relation dose-réponse obtenue doit être valide dans un domaine non-observable. Le seul critère de validité du modèle dans cette région est sa plausibilité biologique: il est raisonnable de penser qu'un modèle fondé sur notre connaissance des mécanismes de la cancérogenèse reproduit plus correctement le comportement du système modélisé qu'une simple équation empirique (Park et Snee, 1983; Whittemore, 1980). Il est en particulier essentiel de modéliser les principales causes potentielles connues de non-linéarité de la relation (Ehrenberg et al., 1983):

- non-linéarité des réactions métaboliques impliquées dans la transformation d'un produit en un cancérigène actif (comme par exemple, la formation d'adduits-ADN) (Hoel et al., 1983).
- possibilité de saturation des mécanismes de réparation des lésions génétiques (Rabes et al., 1982; International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens - ICPEMC, 1983).
- non-linéarité de la relation entre exposition effective et probabilité de cancer impliquée par la nature multi-étape de la cancérogenèse (Farber, 1984a).

b. Extrapolation entre espèces

Cette extrapolation intervient lorsque les données de l'épidémiologie humaine sont insuffisantes pour juger du risque de cancer. Les résultats d'expérimentations chez une espèce animale ne s'appliquent généralement pas, tout au moins quantitativement, aux autres espèces. Plusieurs facteurs, ne serait-ce que la taille, interviennent pour modifier la distribution, le métabolisme, ou l'activité cancérogène du toxique. Il est nécessaire d'identifier l'ensemble des paramètres capables d'expliquer les variations de susceptibilité des animaux à l'action du produit, puis d'intégrer ces paramètres dans un schéma coordonné. Il est évident qu'il y a avantage à coupler ou intégrer ces paramètres au modèle dose-réponse précédent car souvent les deux extrapolations, entre doses et entre espèces, doivent être effectuées simultanément. Il est également possible que les différences existant entre espèces soient aussi capables d'expliquer une partie de la relation dose-réponse. Le problème abordé est celui, très général, des extrapolations entre individus, que les différences soient au niveau de l'espèce, de la variété, du sexe, de l'âge, ou tout niveau requis. Ainsi, il est possible de poser la question du risque pour l'enfant, une fois que le risque pour l'adulte a été déterminé: la démarche est la même que pour les extrapolations entre espèces.

c. Extrapolation entre voies d'exposition

La question se pose assez souvent du risque après ingestion du produit, alors que les expérimentations animales ont utilisé une exposition par inhalation, ou vice-versa. La toxicité du produit peut ne pas être la même dans les deux cas. Le moyen de surmonter la difficulté est là aussi d'identifier les mécanismes responsables de ces différences et de les incorporer dans le modèle de cancérogenèse.

1.3. Modèles Existants

La question de la modélisation de la cancérogenèse s'est donc posée assez tôt, pour les raisons exposées ci-dessus. Historiquement, les premiers modèles se sont efforcés de faire le lien entre exposition aux composés et risque de cancer, sans tenir compte de la toxicocinétique ou de la métabolisation des produits. Ce n'est que vers le milieu des années soixante-dix que les non-linéarités du métabolisme et leur importance furent discutées et éventuellement intégrées aux modèles précédents, en une sorte de correction de

l'exposition. Ces dernières années ont vu l'adjonction aux schémas antérieurs de modèles de toxicocinétique, afin d'effectuer des extrapolations entre espèces et entre voies d'administration. Notre modèle est apparemment le premier à avoir intégré ces trois niveaux. Nous suivrons le cheminement historique: modèles dose-réponse, modèles de métabolisme, modèles de toxicocinétique, pour présenter les principaux travaux publiés jusqu'à ce jour.

a. Modèles dose-réponse pour la cancérogenèse

Une récente revue a été consacrée au sujet (Zelse et al., 1987), et bon nombre d'autres sont également disponibles (Altshuler, 1981; Chand et Hoel, 1974; Hanes et Wedel, 1985; Hoel et al., 1975; Kalbfleisch et al., 1983; Krewski et al., 1983; Krewski et Kovar, 1982; Krewski et Van Ryzin, 1981, Park et Snee, 1983; Van Ryzin et Rai, 1980; Whittemore, 1980; Whittemore et Keller, 1978). Les modèles utilisés se résument souvent à une simple formule, ce qui est commode pour l'ajustement statistique de leurs paramètres. Il est possible de classer ces modèles en deux grandes catégories: modèles purement statistiques, basés sur la distribution d'un seuil de tolérance, et modèles mécanistes (Park et Snee, 1983).

Les modèles statistiques, log-probit, logistique, et Weibull, reposent sur la notion que chaque individu de la population étudiée possède une tolérance au composé toxique (Olson et Schaeffer, 1986). Toute dose inférieure au seuil de tolérance, pour un individu donné, ne produira pas d'effet. Au sein de la population, la distribution des valeurs de seuil est assimilée, par hypothèse, à une fonction de distribution classique. Si l'on note F cette fonction, les modèles de cette classe sont de la forme:

$$P(d) = F(a + b \cdot \log d) \quad (1)$$

où d est la dose administrée, a et b des coefficients numériques, et $P(d)$ la probabilité d'observer une réponse positive au bout d'un temps déterminé.

Hoel et al. (1975) présentent les modèles suivants:

- log-probit: $P(d) = \Phi(a + b \cdot \log d)$ (2)

- logistique: $P(d) = 1 / [\exp(a + b \cdot \log d) + 1]$ (3)

- Weibull: $P(d) = 1 - \exp[-\exp(a + b \cdot \log d)]$ (4)

où Φ dénote la fonction de distribution normale.

D'un point de vue mécaniste les bases de ces modèles ne sont guère solides: ils supposent inconditionnellement l'existence d'un seuil (dont la valeur moyenne correspond à l'effet médian), et ne rendent pas compte de la nature multi-étape du processus. L'incorporation du temps dans ces modèles est faisable, ce qui est important au vu de l'aspect dynamique de la cancérogenèse, mais ceci ne résout pas les difficultés précédentes. Ces modèles sont de moins en moins utilisés, mais il faut noter que dans le domaine observable, leur ajustement aux données peut être aussi correct que celui d'autres relations dose-réponse (Park et Snee, 1983).

Les modèles mécanistes vont du plus simple au plus complexe. Certains rejoignent même, par le biais de simplifications, les formulations précédentes. Ces modèles sont basés sur l'aspect multi-étape de la cancérogenèse, même si certains ne font l'hypothèse que d'une seule étape!

- modèle mono-étape ('one hit' en anglais)

Dans le cas précis où un seul événement est requis pour atteindre l'état cancéreux, la relation entre la probabilité d'observation d'un cancer, $P(d)$, et la dose administrée, d , est particulièrement simple (Krewski et Van Ryzin, 1981; Van Ryzin et Rai, 1980). Il s'agit du modèle mono-étape:

$$P(d) = 1 - \exp(-a \cdot d) \quad (a > 0) \quad (5)$$

Au faibles doses il se simplifie en:

$$P(d) \approx a \cdot d, \quad (6)$$

ce qui le fait apprécier des toxicologues. Il faut noter, avec Zeise et al. (1987), que ce modèle peut être dérivé par simplification de bien d'autres, tel le Weibull, ou les multi-étapes.

- modèles multi-dommages ('multi hit')

Ces modèles supposent que k événements indépendants sont requis pour rendre une cellule cancéreuse. Lorsque la probabilité d'un seul dommage est proportionnelle à la dose, et que la probabilité d'occurrence, en un temps donné, du nombre de dommages exercés suit une loi de Poisson, le

modèle s'établit comme suit (Rai et Van Ryzin, 1981; Van Ryzin et Rai, 1980):

$$P(d) = \int_0^{ad} [u^{k-1}e^{-u}/\Gamma(k)] \cdot du \quad (k \geq 0) \quad (7)$$

où Γ est la fonction gamma:

$$\Gamma(k) = \int_0^{\infty} u^{k-1}e^{-u} \cdot du \quad (8)$$

L'usage de ce modèle a été recommandé aux Etats-Unis par le 'Food and Safety Council', essentiellement pour sa versatilité, mais il peut conduire, semble-t-il à des estimations biaisées (Hasegan et al., 1981). Une autre formulation, où le nombre de dommages suit une loi de Lagrange-Poisson a été donné par Janardan (1986).

- modèles multi-étapes ('multistage')

Ces modèles sont fondés sur l'hypothèse que k événements aléatoires (dont l'occurrence individuelle est proportionnelle à la dose d) doivent avoir lieu successivement pour aboutir à une cellule tumorale (Whittemore et Keller, 1978; Zeise et al., 1987). La formulation de ces modèles remonte à Muller (1951), Nordling (1953), Stocks (1953), et Armitage et Doll (1954, 1957). Dans la version la plus couramment utilisée la relation entre $P(d,t)$, probabilité de cancer pour une dose d à un temps t , et ces deux dernières variables, s'écrit:

$$P(d,t) = 1 - \exp[-k(\prod (a_i + b_i d))(t-c)^r] \quad (9)$$

Lorsqu'une analyse est réalisée à l'aide de données obtenues sur le temps de vie des animaux, la simplification suivante est utilisée (en particulier par l'Environmental Protection Agency des Etats-Unis - EPA):

$$P(d,t) = 1 - \exp-(a_0 + a_1 d + a_2 d^2 + \dots) \quad (a_i \geq 0) \quad (10)$$

Ce modèle est si simplifié que certains en contestent la signification mécaniste. De multiples variantes ont été proposées et le problème de l'ajustement statistique des paramètres a souvent été traité (Armitage,

1985; Day et Brown, 1980; Crump, 1981, 1982, 1984; Crump et al., 1977; Daffer et al., 1980; Gaylor et Kodell, 1980; Guess et Crump, 1976, Guess et al., 1977; Guess et Hoel, 1977; Portier et Hoel, 1983, 1984).

Lorsque les phénomènes de croissance, mort, ou différenciation des cellules cancéreuses ou pré-cancéreuses sont pris en compte dans ces modèles, la formulation en devient beaucoup plus complexe. Plusieurs modèles multi-étapes 'stochastiques', 'étendus' ou 'physiologiques' ont ainsi été étudiés (Chiang, 1983; Kendall, 1960; Greenfield et al., 1984, Moolgavkar, 1978, 1983; Moolgavkar et Knudson, 1981; Moolgavkar et Stevens, 1984; Moolgavkar et Venzon, 1979; Portier, 1987; Tan et Gastardo, 1985).

b. Modèles intégrant un schéma de métabolisme

Les modèles précédents décrivent la relation entre l'exposition au cancérigène ultime et la probabilité de cancer, en se basant plus ou moins sur un mécanisme de la cancérogenèse. Ces modèles ont été appliqués à la relation entre composé parent et risque de cancer. Il est évident que, dans ce cas, ne modélisant pas le métabolisme du produit, leur pouvoir prédictif est faible, en particulier si des non-linéarités existent dans la relation entre exposition au produit parent et quantité de cancérigènes ultimes formés.

C'est pourquoi, depuis environ dix ans, plusieurs auteurs insistent sur la nécessité de décrire le métabolisme des produits et d'incorporer aux les modèles ainsi construits aux précédents. L'équipe de toxicologie de Dow Chemicals Company a largement présenté cette problématique (Dietz et al., 1982; Gehring et Blau, 1977, Gehring et al., 1977, 1978, 1979a, 1979b; Ramsey, 1982; Ramsey et Gehring, 1980, 1981; Ramsey et Reitz, 1981; Schumann et al., 1982; Watanabe et al., 1977, 1980). Cette incorporation est parfois désignée par le terme de 'correction de l'exposition'. D'autres auteurs ont suivi le même exemple (Anderson et al., 1980; Cornfield, 1977; Hoel et al., 1983; Van Ryzin et Rai, 1987). Les modèles de métabolisme utilisés par l'équipe de Dow étaient relativement sophistiqués et spécifiques des produits étudiés, par contre l'ajustement de leurs paramètres était largement empirique et peu justifié. Les approches plus récentes n'incorporent qu'un ou deux termes non-linéaires (en général de forme hyperbolique) aux modèles dose-réponse. L'ensemble est plus facilement ajustable statistiquement, mais certainement moins plausible sur le plan biologique.

c. Modèles intégrant la toxicocinétique des produits

Le fait que des extrapolations entre espèces ou entre voies d'administration sont généralement nécessaires pour exploiter les résultats de cancérogenèse expérimentale conduit à modéliser l'influence des facteurs déterminant les différences possibles. Ces facteurs sont principalement, à côté des spécificités du métabolisme prises en compte par les modèles précédents, des différences morphologiques entraînant une dispersion différente des produits dans l'organisme. Le volume des organes, leur relative lipophilicité, les différences de perméabilité des barrières de l'organisme et, pour les produits transportés par voie sanguine, les flux sanguins, sont les déterminants connus de la cinétique des produits dans les organismes mammifères (Gerlowski et Jain, 1983; Menzel, 1987).

Des modèles physiologiques sont couramment utilisés pour l'extrapolation de la pharmaco- ou toxicocinétique des produits (Andersen, 1981; Andersen et Ramsey, 1983; Andersen et al., 1987a, 1987b; Angelo et al., 1984; Bischoff et al., 1971; Dedrick, 1973; Dedrick et Bischoff, 1980; Dedrick et al., 1970, 1973; Feingold et Holaday, 1977; Fernandez et al., 1977; Gerlowski et Jain, 1983; Johanson, 1986; Lutz et al., 1984; Marcus, 1985; Ramsey et Andersen, 1984; Sato et al., 1977, Ward et al., 1988).

Le qualificatif physiologique se réfère au fait que les composants de ces modèles sont clairement définis: tel compartiment représente le foie, tel autre le rein etc. Les paramètres des équations obtenues correspondent à des valeurs physiologiques de volumes, flux sanguins etc. Ils sont donc connus, ou extrapolables, entre espèces (Clewell et Andersen, 1985). Les modèles de pharmacocinétique classiques ont la même forme mathématique mais leurs paramètres sont ajustés statistiquement. Ils ne sont guère utilisables pour décrire plus de trois compartiments, et regroupent en une seule valeur plusieurs paramètres physiologiques, ce qui rend difficile les extrapolations.

L'idée de coupler ces modèles aux précédents, pour simuler plus complètement la cancérogenèse par les produits chimiques est récente. La possibilité de coupler toxicocinétique et cinétique cellulaire (sans référence à la cancérogenèse) avait été discutée par Bischoff (1981). Clewell et Andersen (1985) discutent également la possibilité d'une intégration des modèles. Le couplage des trois niveaux, toxicocinétique, métabolique, et dose-effet a été réalisé par nous même en utilisant un modèle stochastique de la cancérogenèse (Bois et

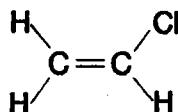
al., 1985, 1987). Des modèles dose-effet plus simples ont été utilisés par l'EPA (1986) et Bois et al. (1988).

2. Toxicologie d'un Carcinogène-type: le Chlorure de Vinyle

2.1. Introduction

a. Données physico-chimiques

- formule développée:



- poids moléculaire: 62,5

- aspect: gaz incolore à la température ordinaire

- point d'ébullition: -13,37°C

- facteur de conversion: 1 ppm dans l'air = 2,6 mg/m³

b. Production, utilisation, occurrences

Le chlorure de vinyle est produit industriellement en grande quantité (plusieurs millions de tonnes par an) en vue de la fabrication de résines polymères (chlorure de polyvinyle).

Les expositions professionnelles sont les plus importantes. Avant 1975 l'exposition moyenne dans un atelier de polymérisation était approximativement de 250 mg/m³ (International Agency for Research on Cancer - IARC, 1979). Du fait de la cancérogénicité du composé, des niveaux maximum de 1 à 5 ppm environ sont actuellement imposés par les législations du travail.

On en détecte dans l'air près des sites industriels où s'effectue sa fabrication ou sa transformation, dans l'eau et dans les aliments. Dans les eaux de boisson des concentrations s'élevant jusqu'à 10 µg/l ont été rencontrées (Loper, 1980).

2.2. Toxicocinétique

Peu d'études sont disponibles, la cinétique du chlorure de vinyle étant supposée simple et similaire à celle d'autres produits volatils (Fiserova-Bergerova et al., 1984).

Jusqu'en 1977 les quelques études de toxicocinétique publiées portent sur le rat, et une revue en a été présentée par Bolt (1978). Lors d'expositions par inhalation, un niveau stable de chlorure de vinyle dans le sang est atteint en environ 30 minutes (Bolt et al., 1977; Withey, 1976). Par gavage la cinétique

est irrégulière, mais l'absorption est à peu près complète en 1h30 (Withey, 1976). A l'équilibre, le rapport entre concentration veineuse et concentration aérienne est de 2,6 (Withey, 1976) ou 2.9 (Bolt et al., 1977), tandis que le rapport entre concentration dans l'animal entier et concentration aérienne est de 5,3 (Filser et Bolt, 1979). L'élimination du composé parent se fait par la voie pulmonaire tandis que les métabolites sont retrouvés dans l'urine (Hefner et al., 1975).

Chez les autres espèces, les résultats rapportés par Buchter et al. (1978, 1980) pour la souris, le lapin, le singe rhésus ou l'humain, permettent mal de juger de la cinétique du chlorure de vinyle. Pour l'humain en particulier, une exposition courte et faible conduit les auteurs à prendre pour phase de métabolisation ce qui n'est peut-être qu'une distribution lente, comme ils le discutent eux mêmes.

2.3. Métabolisme

Après absorption par la voie orale, ou par inhalation, le devenir du produit chez le rat dépend du niveau d'exposition (Bolt, 1978; Gehring et al., 1977): la quantité de métabolites excrétés par unité de temps atteint un plateau à partir d'environ 100 mg/kg administrés par voie orale, ou au delà de 250 ppm dans l'air inhalé.

Après inhalation de chlorure de vinyle marqué, 10 ppm durant 6 heures, par des rats mâles, la radioactivité retrouvée dans l'urine et celle correspondant au chlorure de vinyle exhalé représentent respectivement 68 et 2% du total. Pour une concentration inhalée de 1000 ppm, les proportions deviennent égales à 56 et 12%, confirmant la saturabilité du métabolisme. La proportion des trois métabolites urinaires retrouvés, la *N*-acétyl-*S*-(2-hydroxyéthyl)cystéine, l'acide thioglycolique, et un non identifié, n'est pas notablement affectée par le niveau d'exposition (Watanabe et al., 1976b). L'administration par voie orale conduit à des observations similaires (Watanabe et al., 1976a).

Pour des expositions comparables (rats, 100 ppm environ, durant 5 heures) les niveaux de radioactivité les plus forts, à la fin de l'exposition, sont retrouvés dans le foie et le rein. La plupart des métabolites radioactifs sont excrétés rapidement, essentiellement par le rein: en 24 heures environ 70% de la radioactivité inhalée est retrouvée dans les urines. Certains métabolites, certainement fixés, sont encore présents 48 heures après l'exposition, princi-

palement dans le foie, le rein, la rate (Bolt et al., 1976a, 1976b). Watanabe et al. (1978) montrent que, chez le rat, la quantité de métabolites fixés aux macromolécules hépatiques n'augmente pas proportionnellement à la concentration d'exposition, mais qu'une saturation apparaît au delà de 250 ppm dans l'air.

Les premières transformations que subit le chlorure de vinyle sont effectuées par le système cytochrome P450 (Bartsch et al., 1980; Guengerich et al., 1980; Henschler, 1983; Hopkins, 1979a). Une oxydation conduit à la formation d'oxyde de chloroéthylène qui peut s'isomériser spontanément en chloroacétaldéhyde. Ces deux produits oxydants sont principalement détoxifiés par le glutathion. Le chloroacétaldéhyde se combine au glutathion pour former du *S*-formylméthylglutathion, excrété sous forme de *N*-acétyl-*S*-(2-hydroxyéthyl)cystéine (Green et Hathway, 1977; IARC, 1979). Le chloroacétaldéhyde peut aussi, par une aldéhyde-deshydrogénase, être oxydé en acide chloroacétique, excrété tel quel ou combiné au glutathion pour former le *S*-carboxyméthylglutathion, finalement transformé en acide thioglycolique (IARC, 1979). Au niveau du foie, ces réactions ont principalement lieu dans les hépatocytes, mais les produits formés peuvent diffuser hors de ces cellules pour atteindre par exemple les cellules sinusoidales (Ottenwalder et Bolt, 1980). La Figure 1 résume ce schéma de métabolisme.

In vitro et *in vivo*, après activation métabolique, le chlorure de vinyle se fixe aux macromolécules biologiques, et en particulier à l'ADN (Bergman, 1982; Hopkins, 1979c; IARC, 1979; Laib, 1982; Laib et al., 1979; Lutz, 1979). L'oxyde de chloroéthylène et le chloroacétaldéhyde sont alkylants *in vitro* (Guengerich et al., 1980; Laib et al., 1981). La structure exacte du ou des adduits responsables de l'action mutagène du chlorure de vinyle n'est pas encore éclaircie. *In vivo*, le chloroacétaldéhyde est alkylant des protéines, tandis que l'oxyde de chloroéthylène, seul, semble se fixer à l'ADN (Gwinner et al., 1983). La 7-*N*-(2-oxoéthyl)guanine est le principal adduit retrouvé dans les hépatocytes de rats après administration de chlorure de vinyle (Bolt et al., 1980; Laib et al., 1981; Politzer et al., 1986). Cependant cet adduit ne semble pas fortement mutagène: un ou plusieurs autres adduits non encore identifiés pourraient être à l'origine de l'action du produit (Barbin et Bartsch, 1986; Barbin et al., 1985, 1986; Bolt, 1986; Bolt et al., 1986; Laib, 1986).

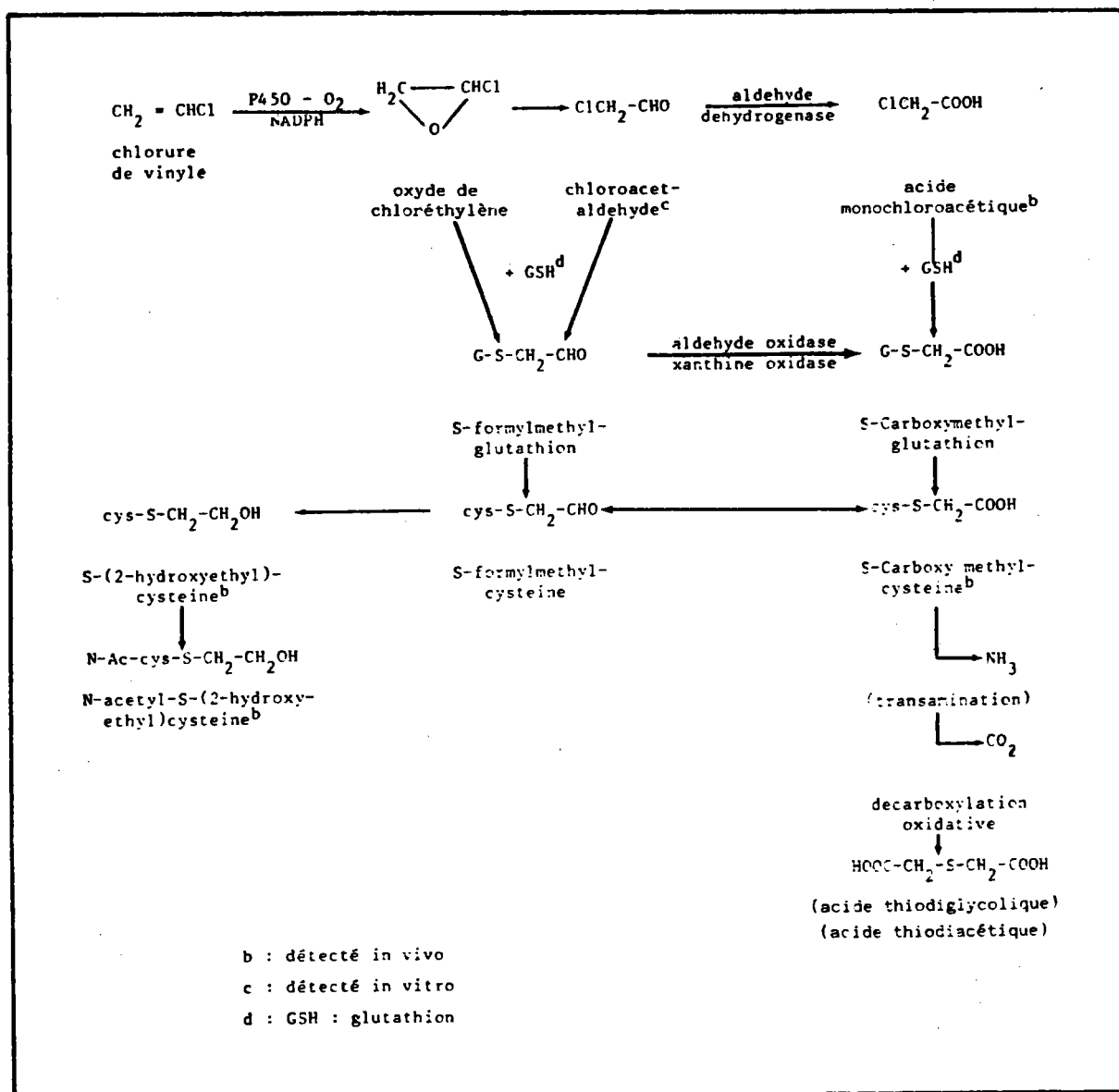


Figure 1: Transformations métaboliques du chlorure de vinyle monomère chez le rat (IARC, 1979).

2.4. Mutagénicité

La mutagénicité du chlorure de vinyle est clairement démontrée dans les tests à court terme (IARC, 1979; Fabricant et Legator, 1981; Garrett et al., 1984; Hopkins, 1979b). Chez *Salmonella typhimurium* elle se manifeste vis-à-vis de presque toutes les souches et principalement en présence d'un système d'activation métabolique. Par exposition au chlorure de vinyle gazeux (20%

dans l'air à 37°C) une nette relation dose-réponse est obtenue sur la souche TA100 (Simmon et al., 1977).

Sur les souches TA1530 et TA1535, sensibles aux monoalkylations, l'activité du système de métabolisation et la relation dose-réponse ont été confirmées. La souche TA1538, sensible aux produits décalant le cadre de lecture, n'est pas affectée (Bartsch et al., 1975).

Différents systèmes de métabolisation (fractions S9 de foies, poumons, reins de souris et de rats, et foies humains) ont été testés. Seuls les foies présentent une activité importante. Entre rats et humains il n'y a pas de différence notable dans la capacité d'activation du chlorure de vinyle, mais les extraits de foie humains montrent une assez grande variabilité dans leur pouvoir de métabolisation (du simple au double selon les individus). Ces résultats ont été obtenus avec quatre biopsies provenant de malades mais les foies ne présentaient pas de lésions pathologiques (Bartsch et al., 1975). La capacité de métabolisation de dix-huit échantillons humains a été trouvée proche de celle du foie de rat (Bartsch et al., 1980).

Le chlorure de vinyle est également mutagène chez *Escherichia coli*, *Schizosaccharomyces pombe*, et *Saccharomyces cerevisiae*, *Drosophila melanogaster*, cellules V79 de hamster chinois (Duverger et al., 1981; IARC, 1979), ou test du micronoyau chez la souris (Richardson et al., 1983).

L'oxyde de chloroéthylène et le chloroacétaldéhyde sont tous les deux mutagènes *in vitro*, le premier l'étant nettement plus (IARC, 1979; Malavelle et al., 1975; Ferrard, 1985).

2.5. Cancérogénicité

La cancérogénicité du chlorure de vinyle est bien établie, tant chez l'humain que chez d'autres espèces (IARC, 1979, Purchase et al., 1987). Différentes voies d'administration, concentrations, modalités de traitement ont été testées chez des animaux d'espèces, de souche, de sexe et d'âge différents, par Maltoni (1980, 1981), dont l'étude est la plus homogène et étendue.

Chez le rat Sprague-Dawley, l'inhalation et l'administration par gavage mettent en évidence une relation dose-réponse nette entre la quantité de chlorure de

vinyle absorbée et le nombre total de tumeurs observées chez les femelles ou les mâles.

Les inhalations ont été faites à des concentrations allant de 5 à 30000 ppm; 4 heures par jour, 5 jours par semaine durant 52 semaines. L'observation a été poursuivie jusqu'au décès de tous les animaux. Aux plus fortes expositions, la toxicité du composé tend à masquer son action cancérogène, et le nombre de cancers observés diminue.

Chez le rat Wistar et la souris Swiss, l'administration par inhalation conduit également à l'observation de tumeurs, de façon croissante avec la dose (Maltoni et al., 1980). Le chlorure de vinyle est donc capable d'induire, chez l'animal, des cancers en de multiple sites. L'induction d'angiosarcomes du foie, et d'autres cancers, est observée chez les souris, les rats, les hamsters (Drew et al., 1983; Feron et al., 1981; Hehir et al., 1981; Hong et al., 1981; Maltoni et al., 1981; Suzuki, 1983).

L'oxyde de chloroéthylène montre un effet initiateur, *in vivo*, sur la peau de souris; le chloroacétaldéhyde, dans les mêmes conditions, n'a pas d'activité (Zajdela et al., 1980).

Chez l'humain plusieurs études épidémiologiques rétrospectives menées afin d'évaluer la liaison entre différentes pathologies et l'exposition au chlorure de vinyle ont mis en évidence des corrélations positives pour les cancers du foie, du cerveau, du poumon, et du système hémato-lymphopoïétique. Plusieurs revues ont été publiées sur le sujet (Hopkins, 1980; IARC, 1979; Infante, 1981; Committee on the Evaluation of Carcinogenic Substances of the National Health Council of the Netherlands, 1987).

Peu de données permettent d'établir une relation dose-réponse, ces données concernent principalement l'angiosarcome du foie, tumeur rare (Salmon, 1985). Cooper (1981) rapporte que sur 707 décès enregistrés parmi les employés de diverses industries des Etats-Unis, produisant ou utilisant le chlorure de vinyle, huit cas d'angiosarcome et 12 cas de cancer du cerveau ont été recensés, soit respectivement 1,1% et 1,7% des décès. Ces chiffres sont significativement plus forts que la moyenne pour les Etats-Unis. L'historique de la vie professionnelle et la catégorie approximative d'exposition, haute, moyenne ou basse, sont connus pour chacun des cas.

Weber et al. (1981) indiquent, en fonction de la durée d'exposition au chlorure de vinyle, la répartition des causes de mortalité parmi des ouvriers allemands. Une augmentation de l'incidence de cancers du foie est manifeste. L'exposition n'est pas connue avec certitude, mais il est possible d'en faire une estimation approximative à partir des valeurs généralement observées dans les ateliers aux mêmes époques.

Forman et al. (1985) rapportent des chiffres similaires pour l'angiosarcome du foie, mais un historique de l'exposition n'est pas donné. Heldaas et al. (1987) ont suivi une cohorte de 454 travailleurs de l'industrie du chlorure de vinyle. Des angiosarcomes du foie n'ont pas été observés, étant donné la faiblesse de l'effectif, mais les auteurs trouvent une incidence de cancers du colon, des bronches, et de mélanomes augmentée par rapport à la population générale. Des résultats similaires sont rapportés par Laplanche et al. (1987).

Dans sa démonstration de l'utilité des modèles de métabolisme, l'équipe de Dow Chemicals a travaillé sur le cas du chlorure de vinyle en utilisant une enquête épidémiologique rétrospective menée aux Etats-Unis. Elle donne, pour un niveau moyen, et un nombre d'années d'exposition, le nombre d'angiosarcomes du foie observés (Dietz et al., 1982; Gehring et al., 1979b; Stott et Watanabe, 1981).

3. Toxicologie des Concentrés et Extraits d'Eaux de Boisson

Les recherches concernant les effets toxiques des micropolluants des eaux se sont développées selon trois axes principaux:

- analyse chimique (caractérisation, dosage, étude du mode de formation),
- étude de la génotoxicité expérimentale (tests de mutagénicité et cancérogénicité),
- études épidémiologiques auprès des populations exposées.

Ces trois aspects sont passés en revue dans cette section.

Deux points doivent être immédiatement soulignés:

- parmi les nombreux produits susceptibles d'être présents dans les eaux de boisson, nous concentrerons notre attention sur les composés organiques rencontrés après les traitements de désinfection.
- pour pallier au manque de sensibilité de nombreuses méthodes analytiques ou toxicologiques, les études expérimentales ont, dans la plupart des cas, été réalisées sur des concentrés ou des extraits d'eaux. Les résultats que nous rapportons concernent ces concentrés. Leur utilisation introduit cependant une difficulté supplémentaire dans l'interprétation des résultats.

3.1. Analyse Chimique

Quelques 2000 espèces chimiques différentes ont été recensées dans les eaux de boissons. L'attention s'est focalisée sur les produits volatils et apolaires (dont les trihalométhanes) car d'une part l'on trouve parmi eux des cancérigènes suspectés, et d'autre part ce sont les plus facilement dosés par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse. La plupart des 350 composés que citent Kool et al. (1982b) dans leur revue font partie de cette classe.

a. Identification et dosage

Les méthodes employées font toutes appel à une extraction et/ou une concentration des différents constituants, suivie d'une séparation et identification (Watts et al., 1982).

Les méthodes de concentration actuelles procèdent schématiquement par:

- élimination de l'eau hors de l'échantillon,
- extraction à l'aide de solvants organiques,
- adsorption-désorption sur résines ou réseaux macroporeux.

Leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1: Performances de méthodes courantes de concentration des micro-polluants organiques des eaux ^(a).

Méthode	Sélectivité	Recouvrement ^(b)
cryoconcentration	non-spécifique	50-70%
lyophilisation	produits non-volatils	80-90%
évaporation	produits non-volatils	80-90%
osmose inverse	haut poids moléculaire	80-90%
Extraction par des solvants apolaires	composés apolaires	1-10%
Adsorption - Désorption sur matrices inorganiques (charbon, silice ...)	non-spécifique	variable
sur matrices organiques (résines, polyuréthanes ...)	composés apolaires ou légèrement polaires	1-10%

^(a) d'après Kool et al. (1982b)

^(b) exprimé en pourcentage de carbone dissous recouvert (estimation).

Les produits organiques rencontrés peuvent être classés en quatre groupes (Tableau 2).

Tableau 2: Classification générale des micropolluants organiques des eaux^(a).

Groupe	Caractéristiques ^(b)	% du COD ^(c)	Composés Identifiés
1	volatils/apolaires	< 10	nombreux (trihalo-méthanés, éthers...)
2	volatils/polaires	< 10	peu nombreux (formaldéhyde...)
3	non-volatils/apolaires	\	peu nombreux (pesticides...)
4	non-volatils/polaires	/	très peu nombreux

^(a) d'après Kool et al. (1982b)

^(b) volatils: point d'ébullition < 200 C°; apolaires: solubilité dans l'eau inférieure à 1 g/l

^(c) COD: Carbone Organique Dissous

Les concentrations maximales des principaux composés volatils, dans les eaux de boisson, identifiés ont été rapportées pour différentes villes des Etats-Unis par Crouch et al. (1983) (Tableau 3). Ce sont les résultats du "National Organics Monitoring Survey" de l'Environmental Protection Agency (EPA) des Etats-Unis. La moyennes des maxima pour les trihalométhanés est de 160 µg/l environ.

Cothorn (1986) indique, pour des produits volatils dont le pouvoir cancérigène est reconnu ou suspecté, le nombre de personnes exposées à différentes concentrations (Tableau 4). D'une façon générale, les concentrations moyennes des produits volatils (tous confondus) se situent aux alentours de 50 µg/l (Bellar et al., 1974; Bull, 1982; Kool et al., 1982a; De Fernicola et De Azevedo, 1984).

Pour les composés non-volatils Loper (1980) indique des concentrations, en carbone organique total, allant de 1 à 6 mg/l. Monarca et al. (1985) rapportent pour les eaux de boisson après chloration, des concentrations en produits extractibles par le dichlorométhane comprises entre 0,2 mg/l et 2,5 mg/l. Kool et al. (1985) indiquent que les eaux de boisson utilisées lors de leur étude de cancérogénicité contenaient, en moyenne, 0,115 mg/l de composés non-volatils (l'extraction a été faite, ici, par échange d'ions).

Tableau 3: Concentrations maximales (µg/l) de certains polluants mesurés lors de l'EPA National Organics Monitoring Survey dans les eaux de boisson des Etats-Unis (rapportés par Crouch et al., 1983).

	Chloroforme	Bromodichlorométhane	Dibromochlorométhane	Bromoforme	Dichlorométhane	1,2-dichloroéthane	Tétrachlorure de carbone	Trichloroéthylène	Tétrachloroéthylène	1,1,1-trichloroéthylène	Bis(2-chloroéthyl)éther	Bis(2-chloroisopropyl)éther	Benzène	p-dichlorobenzène	m-dichlorobenzène	o-dichlorobenzène	1,2,4-trichlorobenzène	2,4-dichlorophénol	Pentachlorophénol	Fluoranthène
Annandale, Va.	330	16	1,1		2,0		0,2											0,17	0,18	
Atlanta, Ga.	95	17	5,2															0,02	0,23	
Baltimore, Md.	67	15	5,8						0,26									0,09	0,08	
Billings, Mont.	14	5,2	2,2						ND	ND								ND	ND	
Birmingham, Ala.	96	16	2,9															0,03	0,02	
Brownsville, Tex.	35	120	290	280														0,18		
Cape Girardeau, Mo.	220	53	16	0,69			28	0,21	0,82		0,19		1,5	0,22	0,03	0,18	10		0,04	
Columbus, Ohio	220	48	13								0,05	0,08		0,02				0,13		
Dayton, Ohio	25	16	22	12				2,1	1,1	1,3										
Elizabeth, J.J.	150	28	8,8															0,04	0,04	
Fort Worth, Tex.	4,5	29	37	29			0,24											0,05		0,02
Huntington, W. Va.	130	57	37	5		1,3	30	0,34	0,25				0,1	1,0	0,18	9,1	0,03		0,08	
Jackson, Miss.	300	26	4,2		1,5			0,26										0,10	0,12	
Jersey City, J.J.	65	15	3,8					0,23										0,15	0,70	0,02
Kansas City, Mo.	43	6,8	2,6											0,02		0,03			0,08	
Lincoln, Neb.	9,6	11	9,7	9															0,01	
Los Angeles, Calif.	49	13	6,7																0,05	
Manchester, N.H.	70	18	0,91		1,6													0,05	0,04	
Melbourne, Fla.	540	183	120	14														0,02	0,11	
Montgomery, Ala.	190	17	2,3					0,22										0,07	0,04	
Newport, R.I.	220	66	26	1,9	ND													0,05	0,05	0,01
Norfolk, Va.	210	59	5															0,04	0,02	
Passaie Valley, N.J.	130	28	7,1				1,8	1,4	1,0	1,2						0,03			0,07	
Sacramento, Calif.	39	7,1	1,3					0,43											0,06	
Topeka, Kan.	140	62	50	12			7,1											0,05	0,03	
limite de détection :				0,3	0,1	1	0,2	0,06	0,2	0,4	0,01	0,01	0,1	0,005	0,005	0,005	0,005	0,01	0,01	0,01

- ND - non déterminé

- l'absence de valeur indique qu'une concentration supérieure à la limite de détection n'a pas été trouvée.

Tableau 4: Estimation du nombre de personnes exposées (en milliers) à divers contaminants volatils des eaux de boisson aux Etats-Unis, selon les intervalles de concentration (en µg/l) (d'après Cothern, 1986).

Contaminants	Concentration dans l'eau de boisson										
	<0.5	>0.5—5	>5—10	>10—20	>20—30	>30—40	>40—50	>50—60	>60—70	>70—80	Other
Benzene	209,166	4,535	123	62	16	6	3	2	1	1	<100
Carbon tetrachloride	187,609	24,460	1,389	43	655	0	0	0	0	0	0
1,2-Dichloroethane	202,187	12,890	0	143	0	0	0	0	0	0	0
1,1-Dichloroethylene	209,630	2,295	52	0	0	0	0	0	0	0	0
Dichloromethane	200,389	10,523	263	0	0	0	877	0	0	0	0
Tetrachloroethylene	202,989	10,556	434	254	82	0	0	0	105	0	0
1,1,1-Trichloroethane	204,895	9,107	142	47	47	0	0	0	0	—	>100 >70 180
Trichloroethylene	189,288	23,287	426	212	0	738	257	42	0	128	42
Vinyl chloride	212,497	1,331	472	0	0	0	0	0	118	0	0

b. Influence des traitements

Le traitement des eaux potables, faisant souvent appel aux oxydants, entraîne des modifications de leur composition chimique. Il est difficile de préciser exactement l'influence des traitements. Chaque eau, selon sa composition (variable dans le temps), son pH, sa température, peut conduire à des produits différents (ou tout au moins en des proportions relatives différentes) (Tiernan, 1983; Veenstra et al., 1983). On observe, cependant, une diminution de la teneur globale de l'eau en matières organiques. En revanche, il se forme de nouveaux produits: après chloration ou ozonation il est possible de détecter des composés de faible poids moléculaire, halogénés ou oxydés.

Parmi les précurseurs des substances néoformées, se placent par exemple les acides humiques ou fulviques (Rook, 1974), les algues (Briley et al., 1984) les micropolluants des eaux brutes (Oyler et al., 1982).

L'action des principaux traitements est la suivante:

- la chloration induit une augmentation de la concentration en halogènes organiques totaux (Bull et al., 1982). La formation de trihalométhanes a été mise en évidence (Bellar et al., 1974; Reunanen et Kroneld, 1982). Une structure a été proposée pour une centaine de composés (principalement des monoesters ou diesters aliphatiques chlorés ou non chlorés et des esters aromatiques) formés par chloration d'une solution d'acides humiques (Johnson et al., 1982). Les produits formés dans de telles conditions sont très semblables à ceux formés lors de la chloration des eaux de boisson (Christman et al., 1983; Coleman et al., 1984).
- le dioxyde de chlore et l'ozone produisent beaucoup moins de trihalométhanes que le chlore (Zoeteman et al., 1982) mais la dose d'halogènes organiques totaux augmente. Il se forme également des produits d'oxydation (aldéhydes ou quinones, par exemple) (Stevens, 1982).
- les traitements de coagulation et filtration réduisent en général fortement les concentrations de produits non-volatils mais seuls les filtres de charbon actif semblent efficaces vis-à-vis des composés volatils (Kool et al., 1982b).

3.2. Génotoxicité Expérimentale

a. Mutagénicité

L'activité mutagène de concentrés d'eaux de boisson a principalement été étudiée à l'aide du test d'Ames sur *Salmonella typhimurium* (généralement les souches TA 98 et TA 100). Les eaux avant traitement peuvent contenir des agents mutagènes, comme l'a montré, par exemple, Pottenger (1983). Kool et al. (1982a) rapportent que des concentrés correspondant à 50 ml d'eaux brutes ont, dans certains cas, manifesté une génotoxicité. D'autre part, une mutagénicité de l'eau peut être détectée après traitement; elle est généralement augmentée par rapport à l'eau non traitée (Kool et al., 1982b; Monarca et al., 1985) mais peut aussi être abaissée (Demarini et al., 1982). Meier et al. (1983) montrent sur des solutions d'acides humiques, une relation entre concentration de produits chlorés et activité mutagénique. Ceci entraîne à établir un lien de causalité entre les deux. On peut penser qu'il en est de même pour les eaux de boisson.

S'il est difficile, comme nous l'avons montré, d'obtenir une analyse détaillée des micropolluants des eaux, il est encore plus délicat de relier l'action mutagène à des composés précis. On peut retenir les points suivants:

- les fractionnements produisent des résultats variables sur chaque eau. Dans certains cas (Loper et al., 1978) ce ne sont pas les fractions les plus riches en matières organiques qui sont les plus mutagènes. Il est donc possible que quelques produits seulement soient à l'origine de cette génotoxicité.
- l'action mutagène retrouvée après chloration est essentiellement directe. En fait, une métabolisation des composés impliqués a tendance à diminuer leur activité (Zoeteman et al., 1982; Meier et al., 1983).
- des relations entre dose et activité peuvent être déduites de certains travaux: Kool et al. (1985) travaillent sur des eaux pour lesquelles 100 révertants nets sur souche TA 100 (sans activation métabolique) correspondent à environ 1 mg de concentré. Monarca et al. (1985) trouvent, pour la même souche, des activités mutagénique de 94 révertants nets par mg d'extrait pour une eau de boisson provenant d'un lac, et de 895 révertants nets par mg pour une eau par mg pour une eau provenant de

rivière. L'eau de source utilisée par ces auteurs ne produit pas de composés mutagènes après traitement par chloration. Pour ces deux études une relation dose-réponse a été observée, ainsi qu'une augmentation du nombre de révertants après traitement au moins égale au nombre de révertants des témoins.

b. Cancérogénicité

Nous regroupons dans cette section les données obtenues *in vitro*, sur cellules animales, et *in vivo*, sur organismes entiers. Il y a beaucoup moins de résultats que dans le cas de la mutagénicité.

In vitro, Lang et al. (1980), dont l'étude fait suite à celle de Loper et al. (1978), ont mis en évidence un effet transformant sur cellules BALB/3T3 1-13 d'extraits d'eau de boisson de villes des Etats-Unis. De plus, la cytotoxicité de ces extraits est importante, en particulier pour les fractions obtenues par osmose inverse et extraction organique. Les cellules transformées ont pu induire les tumeurs après injection à la souris. Il est regrettable qu'un contrôle avec l'eau brute n'ait pas été effectué: l'effet transformant ne peut être attribué avec certitude aux produits formés après traitement.

Kfir et Prozeski (1982) ont observé une diminution du pouvoir transformant de certaines eaux brutes après chloration. Leurs expérimentations ont été faites sans concentration préalable sur des cellules d'embryon de hamster doré. L'eau brute provenait d'une usine de traitement des eaux usées. Malheureusement, si les auteurs prennent soin de tester une différence entre eau brute et eau traitée, il ne le font pas entre eau traitée et contrôle.

In vivo, les études rapportées par Kool et al. (1982a, 1985) suggèrent une action initiatrice de la cancérisation. Dans l'étude de Truhaut et al. (1979) des extraits chloroformiques d'eau de boisson de la Ville de Paris ont été administrés par voie orale à 50 rats Sprague-Dawley et 50 souris CFLP Han, durant leur vie entière. Les auteurs observent l'induction de diverses tumeurs (à des doses 100 et 200 fois la dose humaine en mg/kg) pour les deux espèces; mais les auteurs n'ont pas utilisé de témoin "chloroforme seul". Kool et al. (1985) dans leur propre expérimentation, n'ont pas pu mettre en évidence un tel effet sur des rats males et femelles Wistar Ssp Tox. L'eau testée provenait de Hollande, la technique d'extraction se faisait par échange d'ions. Les doses utilisées étaient également plus faibles (environ d'un

facteur 10). Il est très regrettable qu'il ne soit pas possible de comparer les activités mutagéniques des extraits utilisés pour ces études.

D'autres travaux, tels ceux de Bull et al. (1982) ne donnent que des résultats non significatifs. L'ensemble de ces études présentent en général quelque lacune au niveau des contrôles, du nombre d'animaux traités, souvent faible, ou du temps de traitement, trop court.

3.3. Etudes Epidémiologiques

Des études épidémiologiques ont été entreprises afin de vérifier s'il y avait une liaison entre cancer humain et consommation d'eaux traitées. Wilkins et al. (1979), Williamson (1981), ou Crump et Guess (1982), dans des revues des résultats publiés à l'époque indiquent qu'aucune association forte n'avait été démontrée. Il faut dire que les études citées ne liaient pas de façon satisfaisante, exposition et probabilité de cancer. Les méthodes utilisées faisaient généralement appel à la régression pour pallier à l'absence de contrôles, l'analyse des résultats devenant plus complexe et moins assurée. Cantor (1982) montre la nécessité d'avoir un historique des expositions sous peine de fausser, de façon importante les résultats. C'est pourquoi il faut considérer avec prudence les liaisons rapportées en consommation d'eau provenant de rivière et cancer (Page et al., 1976; Morin et al., 1985), trihalométhanes et cancer de la vessie ou du cerveau (Cantor et al., 1978) ou de l'estomac (Zoeteman et al., 1982). Une association entre carbone organique total et cancer du gros intestin a également été rapportée (Wigle et al., 1986).

Plus récente, la méthode cas-contrôles a été utilisée (Beresford, 1986; Velema, 1987). Young et al. (1981) montrent ainsi une association entre niveau de trihalométhanes des eaux et mortalité par cancer du colon chez des femmes blanches. L'absence de relation dose-réponse peut, cependant, faire penser qu'une concomitance n'a pas été éliminée. De plus, il n'y a pas d'historique réel de l'exposition. Une étude similaire, reconstituant à posteriori l'exposition, n'a cette fois-ci pas montré d'association (Young et al., 1987).

Gottlieb et Carr (1982) indiquent une association entre eau de surface chlorée et mortalité par cancer du rectum en Louisiane. Les cancers de la vessie et du colon ne montrent pas de sensibilité à ce facteur. Mais un suivi de l'exposition manque encore, ainsi qu'un contrôle des facteurs environnementaux et professionnels.

Lawrence et al. (1984) ont tenté d'établir un historique de l'exposition de leurs populations sur 20 ans. Le travail a été facilité par le fait qu'ils ont sélectionné pour leur étude cas-contrôles, une population de femmes blanches institutrices de l'état de New-York, minimisant également les différences socio-économiques et professionnelles. Ils ne mettent pas en évidence d'association entre mortalité par cancer du colon et du rectum et consommation d'eaux de surface traitées ou niveau de trihalométhanes ingérés sur 20 ans. Il est certain que la puissance de l'analyse a été diminuée en restreignant l'aire géographique explorée (400 paires cas-contrôle seulement sont étudiées).

Les études récentes de Isacson et al. (1985) ou Clark et al. (1986) montrent une association entre risque de cancer et niveau de pollution chimique des eaux, ou entre chloration et cancer de l'appareil urinaire (Cech et al., 1987), mais présentent les mêmes faiblesses que les précédentes.

Des groupes plus larges (2116 cas pour les hommes, contre 3892 contrôles, et 689 cas chez les femmes, contre 1366 contrôles) ont été utilisés par Cantor et al. (1987). Ces auteurs montrent une association entre cancer de la vessie et consommation d'eaux de boisson provenant d'eaux de surface, chargées en micropolluants.

Il est très difficile, à partir de ces études, d'avancer un ordre de grandeur pour le risque en excès. Les auteurs se contentent en général de signaler les éventuelles associations. On peut en déduire au moins que ce risque, s'il existe est faible (certainement inférieur à 1%).



METHODES

Nous décrirons tout d'abord la formulation de notre modèle, puis les outils utilisés pour l'ajustement de ses paramètres.

1. Formulation du Modèle

Le modèle réalisé est stratifié: il se développe sur trois niveaux, en trois sous-modèles:

- distribution des produits toxiques dans l'organisme,
- transformations métaboliques des produits,
- modification du comportement cellulaire par interaction avec les processus cellulaires de division, transformation, mort et différenciation.

Les deux premières procédures sont des modèles de pharmacocinétique, déterministes, qui permettent de passer d'une quantité absorbée de toxique, à une exposition effective au niveau cellulaire. Elles rendent compte des différences entre espèces concernant le sort des produits dans l'organisme et des causes de non-linéarité des relations entre quantité absorbée et exposition effective. Ces modèles sont décrits dans les deux paragraphes suivants.

1.1. Niveau de Distribution des Produits

Un modèle compartimental (Figure 2), décrivant la distribution d'une substance dans un organisme mammifère, a été défini de façon assez générale pour pouvoir s'adapter à différentes espèces. Il comprend treize compartiments qui ont tous une signification physique ou biologique. Ces compartiments sont: le poumon, le sang artériel, les viscères (autres que ceux mentionnés ci-dessous), les muscles et la peau, les graisses, le rein, les tissus du tractus gastro-intestinal, le foie, le sang veineux et quatre compartiments non tissulaires; l'air, l'air alvéolaire, la lumière intestinale (lumen), et l'urine. La présence de tous ces compartiments permet de simuler des conditions variées d'exposition aux toxiques: inhalation, ingestion et injection intra-veineuse.

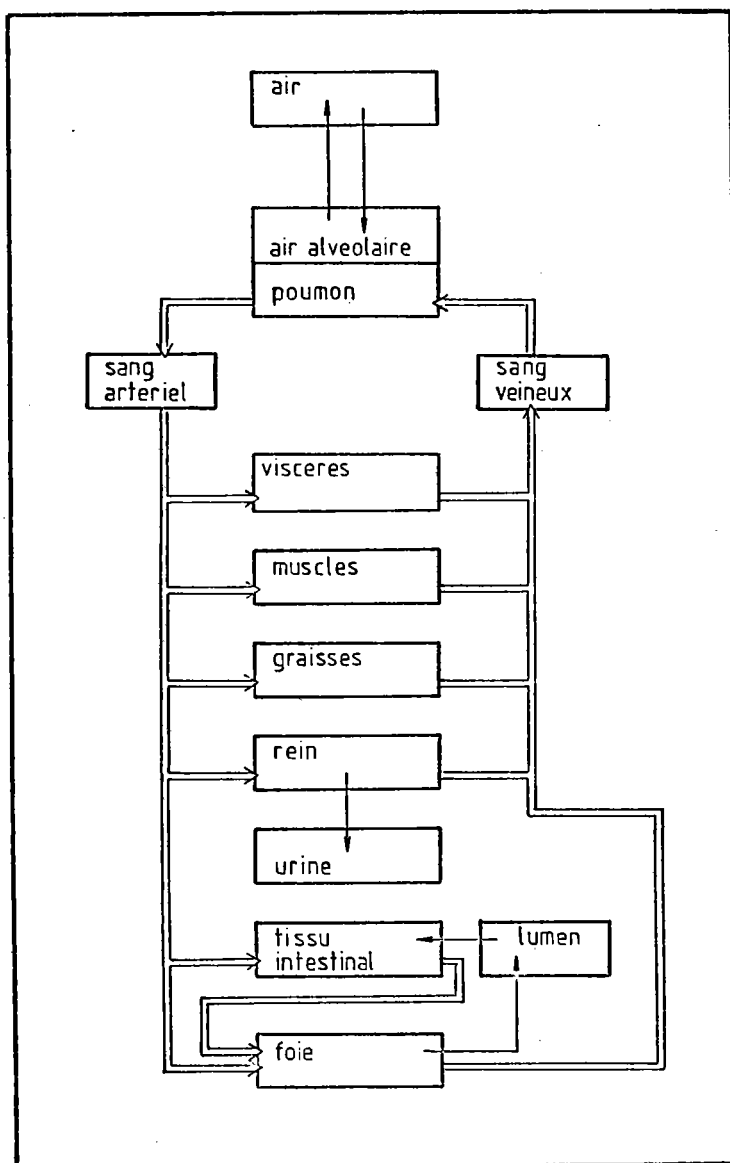


Figure 2: Modèle compartimental de distribution des produits dans l'organisme (niveau 1 du modèle général).

Plusieurs paramètres caractérisent chacun de ces compartiments: volume, flux sanguin éventuel, coefficient de partage tissu/sang, flux de diffusion (pour les échanges pulmonaires, l'absorption intestinale et l'excrétion urinaire). Pour le foie, il faut rajouter le flux biliaire. Les concentrations vasculaires et tissulaires des produits sont en équilibre et seuls les flux limitent la diffusion des produits. Pour chaque espèce animale existe un ensemble caractéristique de valeurs de paramètres. La majeure partie de ces paramètres (volumes des organes, flux sanguins) sont publiés dans la littérature spécialisée, quelque

de façon dispersée. D'autres paramètres (coefficient de partage, flux d'échange air-poumon, lumen-tissu intestinal, rein-urine, excrétion biliaire) sont plus difficilement accessibles car dépendants des propriétés physico-chimiques du produit considéré.

Les hypothèses de base d'un tel modèle sont:

- La possibilité de regrouper, dans un même compartiment, des organes ou tissus considérés comme similaires (en terme de capacité d'accumulation du produit par unité de volume). Ainsi muscles et peau sont regroupés dans un même compartiment, cerveau, moelle et graisses dans un autre, et les différents organes du système digestif dans "tractus gastro-intestinal".
- Une diffusion instantanée des produits entre capillaires sanguins, espace extra-cellulaire et espace intra-cellulaire au sein d'un même organe (valide en général pour les produits lipophiles ou de faible poids moléculaire).
- Une description suffisante de l'appareil pulmonaire à l'aide d'un simple échange de flux, sans tenir compte explicitement de la périodicité de ces flux ou de la possibilité de subdivision du volume respiratoire en sous-fractions.
- La description de l'élimination rénale à l'aide de deux compartiments: rein et urine, et d'un seul flux. Ceci est une large simplification en regard de la complexité des mécanismes de filtration et de réabsorption au niveau du néphron.
- Une description de l'absorption gastro-intestinale comme phénomène du premier ordre, sans possibilité de saturation.
- La simplification du réseau sanguin en vue de l'adaptation au modèle tel qu'il est établi.

Toutes ces hypothèses sont faites par la majorité des auteurs, sauf pour les cas où il est tenu compte de la spécificité de comportement de certains produits. Il faut souligner qu'en l'absence de données précises sur l'importance de telles spécificités il convient, par souci d'économie, de limiter la

complexité du modèle, dans la mesure où le résultat ne serait guère amélioré par la prise en compte de paramètres supplémentaires.

L'ensemble des échanges de produits entre compartiments est décrit par un système d'équations différentielles (une par compartiment et par produit circulant). Ces équations sont formulées selon les lois de la diffusion et de la conservation de masse (pour une revue voir Gerlowski et Jain, 1983), et sont couplées avec celles du sous-modèle suivant (Annexe 1). Un programme informatique, capable de réaliser l'intégration du système dans le temps, a été codé en Pascal (Annexe 2).

1.2. Niveau de Métabolisation des Produits

Dans chaque compartiment du modèle précédent (sauf l'air, la lumière intestinale et l'urine) le composé absorbé peut subir une métabolisation (Figure 3). Le schéma de métabolisation adopté est relativement général et tient compte des principaux phénomènes susceptibles d'interférer avec la cancérisation: fixation directe du toxique aux protéines ou à l'ADN, fixation après métabolisation, détoxification du composé parent et des métabolites. Les lésions génétiques (adduits-ADN) éventuellement formées sont susceptibles d'être réparées mais une fraction peut en subsister qui, pour les produits génotoxiques, est équivalente à une dose effective de cancérigène (Hennings et al., 1983; Hoel et al., 1983).

En fait, chaque entité métabolique peut être prise comme mesure de l'action toxique réelle, et utilisée à cette fin dans le sous-modèle suivant. La fixation génétique augmentée de la fixation protéique peut être reliée à la cytotoxicité, tandis que pour les produits promoteurs, la concentration de produit parent pourrait être une approximation correcte de leur dose effective.

Une partie des réactions impliquées sont enzymatiques et susceptibles de saturation: elles sont décrites par l'équation de Michaelis-Menten. Les réactions de fixation sont définies comme étant du premier ordre, insaturables. Les équations différentielles correspondantes, une par produit de métabolisation, sont indissociables de celles du modèle de distribution et donc résolues simultanément (la non-linéarité des processus enzymatiques entraîne une non-linéarité intrinsèque de la relation dose-réponse obtenue). Le calcul donne, en fonction du temps, les concentrations de tous les intermédiaires métaboliques dans chacun des organes.

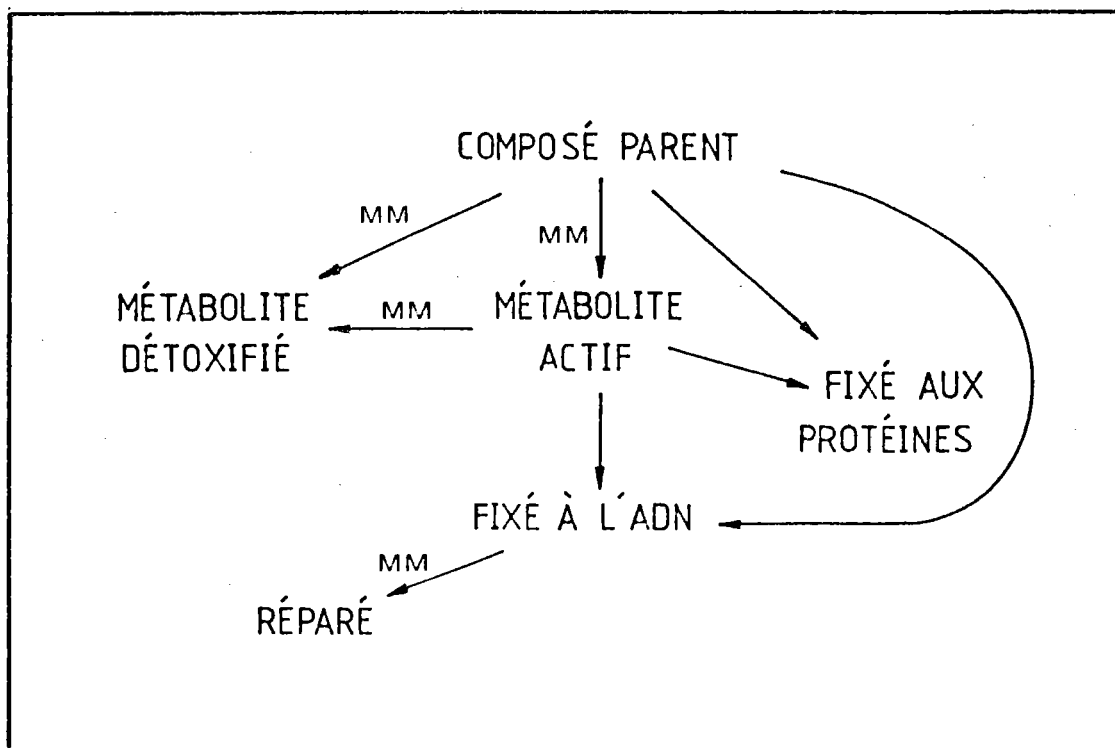


Figure 3: Modèle cinétique de métabolisation des produits dans chaque organe (niveau 2 du modèle général). Le composé parent et le métabolite inactif ont la possibilité de se distribuer dans tout l'organisme. MM signale les processus enzymatiques décrits par la formulation de Michaelis-Menten.

Les valeurs de paramètres nécessaires (constantes d'affinité enzymatique, vitesses maximales de réaction, constantes de fixation) sont caractéristiques de l'organisme considéré, de chaque compartiment et des produits métabolisés. La réponse globale des deux premiers sous modèles est donc entièrement dépendante de l'organisme modélisé de façon quantifiée et maîtrisable.

Plusieurs hypothèses sous-tendent le modèle adopté:

- Le schéma de métabolisme, soit correspond à celui des produits étudiés, soit en est une simplification correcte. Cette hypothèse est justifiée pour le chlorure de vinyle (IARC, 1979), et pour les produits mutagènes directs des eaux de boisson. Par contre, ce pourrait être un problème,

par exemple, dans le cas des pesticides, dont le métabolisme est beaucoup plus complexe.

- Les produits de métabolisation, en particulier le composé actif, n'agissent qu'au niveau de l'organe où ils ont été formés. Ceci est particulièrement vérifié pour les métabolites à courte durée de vie, instables, tels que l'oxyde de chloroéthylène. Pour certains produits, tels que le benzène, ce schéma ne pourrait s'appliquer directement.
- Le schéma de réaction de Michaelis-Menten est suivi par les réactions enzymatiques prises en compte, ou peut adéquatement les simuler sur une plage de concentrations assez large. C'est l'hypothèse la plus raisonnable et la plus économique dans l'état actuel de nos connaissances et au regard de la pauvreté des données quantitatives disponibles concernant les paramètres du métabolisme.
- Les réactions de fixation sont du premier ordre et donc insaturables, hypothèse plausible si l'on considère le très grand nombre de sites de fixation possibles sur l'ADN ou les protéines d'une cellule (à priori un site par base ou par amino-acide).

Le couplage des deux premiers niveaux du modèle permet donc de passer d'une dose administrée ou d'une concentration d'exposition à une dose efficace spécifique de chaque compartiment.

1.3. Niveau du Comportement Cellulaire

Toutes les cellules de chacun des organes précédemment modélisés contiennent les mêmes concentrations de métabolites (hypothèse d'homogénéité des compartiments). Ces cellules peuvent se diviser, se différencier, mourir, ou transiter vers une étape supérieure du processus de cancérisation (transformation). Les probabilités qu'elles ont de subir ces événements peuvent être rendues dépendantes du temps et des doses effectives de produits rencontrés. La Figure 4 présente, de façon synthétique, les différents états dans lesquels les cellules peuvent se trouver et les mécanismes qui les y conduisent. Au sein d'une population, les cellules sont considérées comme indépendantes: chacune d'elles peut subir indépendamment des autres les transformations décrites.

Deux étapes de cancérisation (cellules intermédiaires et cellules pleinement cancéreuses) semblent suffisantes pour décrire correctement les observations épidémiologiques ou les expérimentations *in vitro* rapportées dans la littérature (Armitage, 1985).

Nous avons montré que pour chaque état, une équation aux différentielles partielles de la fonction génératrice de probabilité du nombre instantané de cellules présentes pouvait être définie. L'ensemble de ces équations, insolubles analytiquement, doit être résolu numériquement par intégration dans le temps sur une grille dans l'espace de la variable de la fonction génératrice. L'essentiel des calculs est donné en Annexe 1. Le programme correspondant est présenté en Annexe 2.

Plusieurs hypothèses sont faites à ce niveau:

- les cellules sont considérées comme indépendantes les unes des autres. C'est une large simplification de l'interdépendance cellulaire, qui n'est certes pas vérifiée lors de la croissance embryonnaire et de la mise en place des tissus, ou dans le cas de leur différenciation orientée (régions dermiques en particulier). Pour la plupart des compartiments c'est une première approximation faisable, sinon indispensable pour le traitement mathématique du modèle.

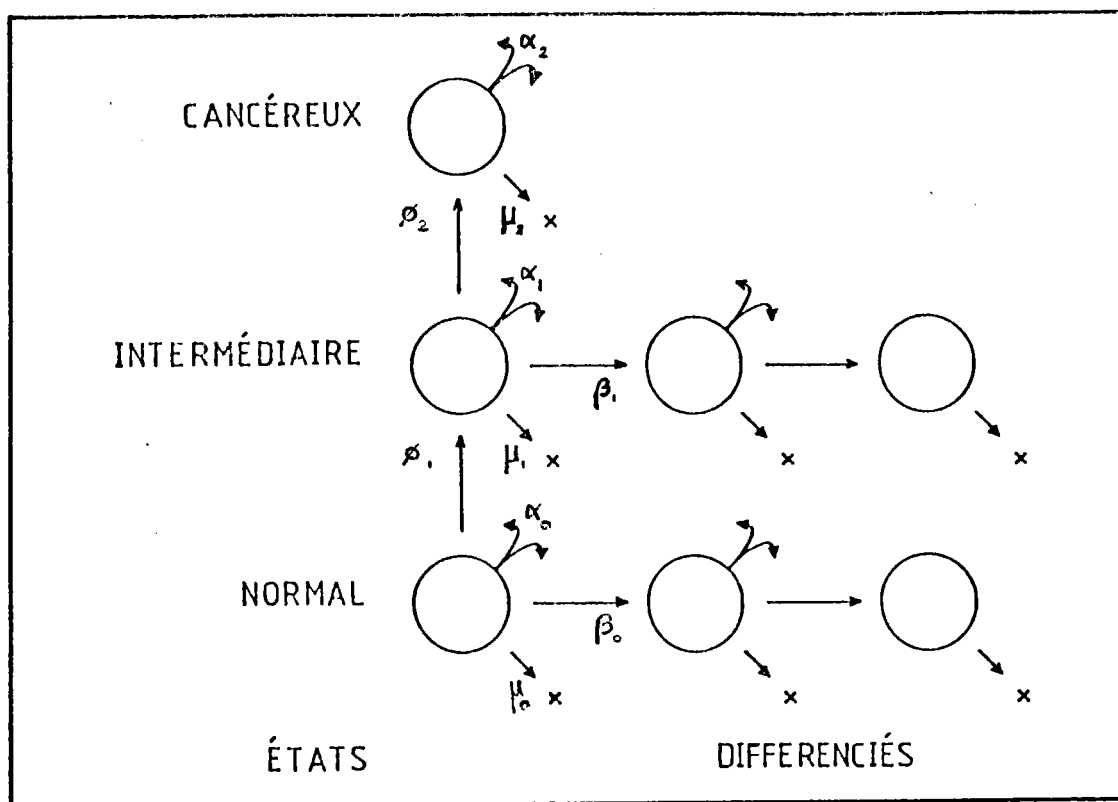


Figure 4: Modèle stochastique de comportement cellulaire.

α_i : probabilité de division par unité de temps pour une cellule de l'état i ;

μ_i : probabilité de mort;

β_i : probabilité de différenciation;

ϕ_i : probabilité de transition vers une étape supérieure de cancérisation.

- le cycle cellulaire n'est pas pris en compte et la distribution exponentielle implicitement adoptée pour les probabilités d'occurrence des événements individuels (croissance, mort, différenciation, transition) est une simplification. L'impact réel de cette hypothèse est inconnu, personne n'ayant jusque là posé la question dans le cadre d'un modèle similaire.
- toutes les cellules d'un même compartiment sont supposées identiques et leur cytoplasme parfaitement homogène. Les réactions métaboliques du niveau précédent se déroulent identiquement dans chacune. C'est une

première approximation faite par souci d'économie. Ne pas la faire conduirait à considérer une multitude de compartiments supplémentaires.

- la probabilité de transformation d'une cellule est proportionnelle à la dose efficace dérivée dans le modèle précédent.
- Actuellement, nous calculons la probabilité d'avoir au moins une cellule cancéreuse à un moment donné. C'est une première estimation. Il serait souhaitable de pouvoir calculer la probabilité d'avoir à un moment donné par exemple au moins dix mille cellules cancéreuses en clone dans un organe, ce qui est plus proche de la réalité des tumeurs observées. Là encore la question de savoir si la distorsion introduite est importante, n'a jamais été posée, pour autant que nous le sachions, et encore moins résolue.
- les cellules ne sont pas supposées mobiles; en d'autres termes, il n'est pas tenu compte de la possibilité de métastases. Ce point relève du problème de la spécialisation du phénomène, tout comme le premier. Notre position est similaire sur ces deux points.
- nous avons posé la cancérogenèse comme un phénomène comprenant deux étapes limitantes, ce qui est biologiquement plausible mais non réellement démontré.
- un certain nombre d'hypothèses sont associées au choix des valeurs des paramètres du modèle. Par exemple, les taux de transformation des cellules des différents stades ont été considérés comme égaux (voir Tableau 7). Nous sommes limités dans nos choix par la rareté des valeurs publiées pour ces paramètres.

Le lien avec les sous-modèles précédents est établi directement en introduisant une relation linéaire entre la quantité de dommage génétique présente à un moment donné dans la cellule et le taux de transition entre les stades de cancérisation.

Il est possible de calculer par intégration:

- l'évolution dans le temps des nombres moyens de cellules aux différentes étapes (compte-tenu des conditions initiales, des paramètres du modèle et des doses de cancérigène ultime),
- la probabilité instantanée d'avoir une cellule cancéreuse ou plus. Cette probabilité peut être considérée comme un risque de cancer spécifique de chaque organe, risque-, temps- et dose-dépendant.

2. Sélection des Paramètres

Les valeurs des paramètres indépendants du produit étudié ont été définies pour le rat, la souris et l'homme (Tableau 5).

Au niveau de distribution du produit parent dans l'organisme, volume et flux sanguin doivent être fixés pour chaque compartiment. Ils ont été déterminés à partir de valeurs publiées (Angelo et al., 1984; Dedrick et Bischoff, 1980; Ditmer et Katz, 1976; Gerlowski et Jain, 1983; Ramsey et Andersen, 1984). Certaines ont été extrapolées entre espèces sur la base des relations allométriques données par Davidson et al. (1986). Ces relations empiriques donnent, pour diverses caractéristiques mesurables des mammifères, leur relation avec le poids de l'animal.

Les autres paramètres (tels que les constantes d'équilibre entre compartiments, ou les paramètres du métabolisme), dépendant du produit considéré, ont été ajustés dans un deuxième temps. Ces ajustements sont décrits dans les sections résultats correspondantes.

Tableau 5: Paramètres du modèle indépendants des produits considérés.

Paramètres	Espèces		
	souris	rat	humain
Poids corporel	25	250	70000
Volumes			
air alvéolaire	0,2	2	700
tissu pulmonaire	0,1	1	280
sang artériel	0,5	5	1400
viscères	1,1	10	3050
muscles et peau	18	175	54000
graisses	1,8	18	5400
rein	0,28	2	240
estomac et intestins	0,66	5,8	1200
lumière intestinale	0,5	4,3	850
foie	1,1	10	2000
sang veineux	1,5	15	4200
Ventilation alvéolaire	14,6	80	5200
Flux sanguins			
poumon	18	100	6500
viscères	7,9	43	2800
muscles et peau	3,7	20	1300
graisses	1,3	7	460
rein	2,2	12	800
estomac et intestins	2,9	16	1000
foie	3,3	18	1200

Unités: poids en g, volumes en ml, flux en ml/min.

3. Simulations Monte-Carlo

L'incertitude sur les résultats calculés par le modèle est fonction de l'incertitude sur les paramètres. Etant donné la relative complexité du modèle et sa formulation implicite, le meilleur moyen de calculer l'incertitude globale est de faire appel à la méthode Monte-Carlo. Dans cette méthode on associe à chaque paramètre une distribution de probabilité de ses valeurs. Un large nombre de simulations sont ensuite effectuées en tirant au hasard (mais selon sa distribution propre) chaque paramètre. En réunissant les résultats sous forme d'histogramme ou de polygone de fréquences cumulées on obtient leur fonction de distribution, et de là leur moyenne, variance, intervalles de confiance etc. Les distributions cumulées présentées ont été lissées à l'aide de splines cubiques calculées par le programme graphique utilisé (bibliothèque Ugraph de Stanford). Pour le modèle multi-étape, la charge de calcul nécessaire est très lourde. Cependant, dans l'intervalle de variation retenu pour les différents paramètres, une linéarisation du modèle est possible. Nous précisons dans la suite de cette partie quelles distributions ont été choisies pour les paramètres, ainsi que la méthode de linéarisation du modèle multi-étape.

Deux types de distribution ont été adoptés: une distribution symétrique et sa transformée logarithmique. La même distribution cumulée, sous forme tabulée, a été utilisée pour tous les paramètres (Figure 5): seules ont été modifiées les valeurs des bornes supérieures et inférieures de la distribution.

Les bornes ont été fixées de la façon suivante:

a. Sous-modèle de distribution

Nous avons considéré que le poids de l'organisme humain pouvait aller de 40 à 100 Kg (moyenne 70 Kg). Les bornes de chaque paramètre ont été définies en tenant compte de la relation allométrique qui existe entre ce paramètre et le poids corporel, les volumes variant en proportion du poids, et les flux en proportion du poids à la puissance 0,74 (Davidson et al., 1986).

b. Sous-modèle de métabolisation

L'incertitude est plus grande sur les paramètres du sous-modèle de métabolisation. Les constantes de fixation ont été prises dans un intervalle allant de 0,1 à 10 fois la valeur centrale (donc deux ordres de magnitude de variation au total), les bornes des autres paramètres s'écartant de la médiane par un facteur 2.

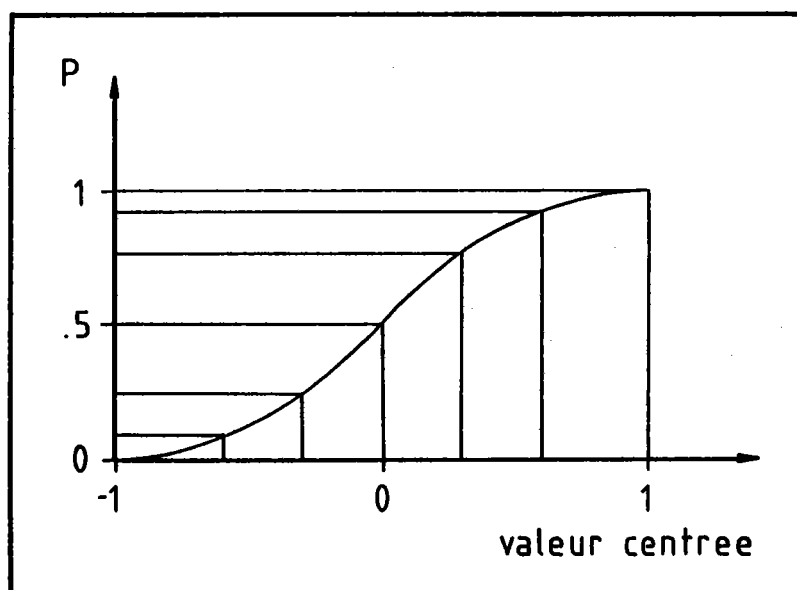


Figure 5: Distribution cumulée standard utilisée pour décrire la variabilité des paramètres du modèle.

c. Sous-modèle de comportement cellulaire

Les paramètres du troisième sous-modèle ont été ajustés, à l'aide des données obtenues sur le chlorure de vinyle, en mettant directement en rapport concentrations d'adduits-ADN et risques observés expérimentalement et par l'épidémiologie. L'intervalle et la distribution de variation de la dose est donnée par les simulations Monte-Carlo effectuées sur les deux sous-modèles précédents couplés. Nous avons vérifié l'absence de corrélation entre la dose d'adduits-ADN formés et le volume des différents organes (et donc leur nombre de cellules). Ceci permet d'échantillonner indépendamment ces deux paramètres. Par contre, la structure du modèle est telle qu'après ajustement les nombres de cellules et les taux de transition sont fortement corrélés; la

réponse du modèle est, de plus, très sensible à leurs variations. Choisir indépendamment ces deux paramètres, en ne respectant pas leur corrélation, pourrait conduire à des couples de valeurs aberrants, et à un comportement du modèle inobservable dans la réalité. Nous avons donc décidé de maintenir constants les nombres de cellules pour les différents organes, et de faire varier les coefficients a et b des taux de transition dans les limites de $\pm 5\%$. Les taux de croissance et de mortalité ont été maintenus dans des limites de $\pm 50\%$, le modèle ayant manifesté une faible sensibilité à ces paramètres. Dans le secteur de l'espace des paramètres ainsi défini, nous avons cherché à linéariser le modèle par régression multiple. Pour cela, 100 simulations ont été effectuées à l'aide du modèle non simplifié, en se plaçant dans les conditions de fortes doses d'adduits-ADN (zone où des non-linéarités sont les plus susceptibles de se manifester). Dans ces conditions, une régression de la réponse du modèle (taux de cancer en excès après exposition, obtenu par soustraction du taux spontané) sur les valeurs des paramètres montre que 97,3% de la variabilité des résultats peuvent être expliqués par les variations de la dose et de la différence entre taux de croissance et taux de mortalité pour le stage cancéreux. Le modèle (heuristique) suivant a donc été utilisé pour la détermination des intervalles de confiance des risques de cancer par la méthode Monte-Carlo:

$$\text{Ln}(\text{risque en excès}) = b_0 + 1,0135 \cdot \text{Ln}(\text{dose d'adduits}) + 0,287077 \cdot (\alpha_2 - \mu_2)$$

Le coefficient b_0 varie selon les organes. Il est déterminé à chaque fois en se plaçant aux valeurs centrales des paramètres et de la dose, situation dans laquelle la réponse du modèle non simplifié a été calculée. Les Figures 6a et 6b montrent l'ajustement du modèle linéaire aux simulations du modèle non simplifié. La qualité de l'ajustement ($r = 0,9865$) est largement suffisante pour autoriser l'emploi du modèle simplifié dans les déterminations d'intervalles de confiance (le gain de temps de calcul est de l'ordre d'un facteur de 30000). Les valeurs centrales, elles, ont toujours été obtenues à l'aide du modèle non simplifié. Les Figures 7a et 7b (pour le tractus gastro-intestinal et le foie) montrent qu'il n'y a pratiquement pas d'écart entre les distributions calculées par le modèle complet et le modèle linéarisé, et ce sur toute l'étendue du risque possible.

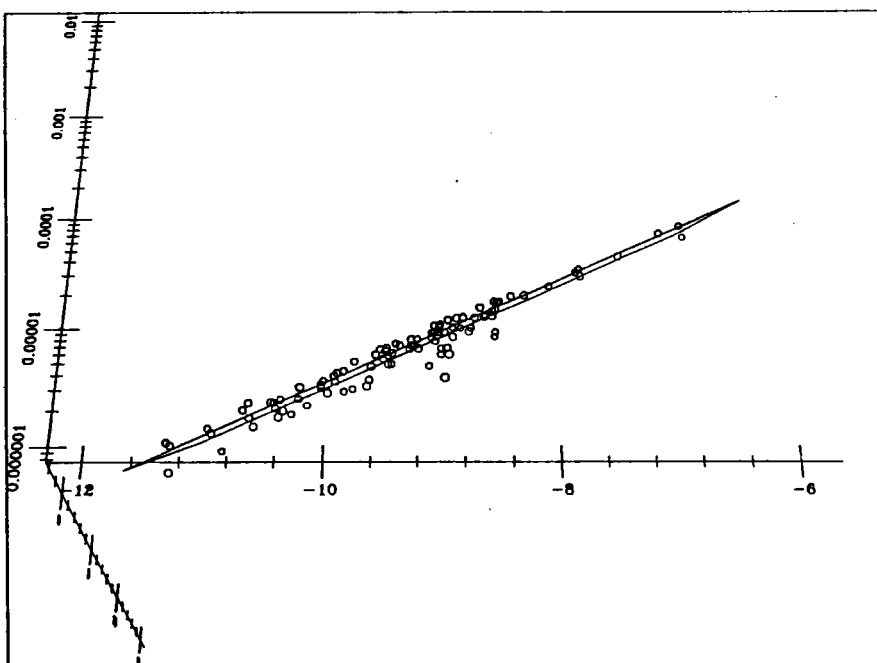
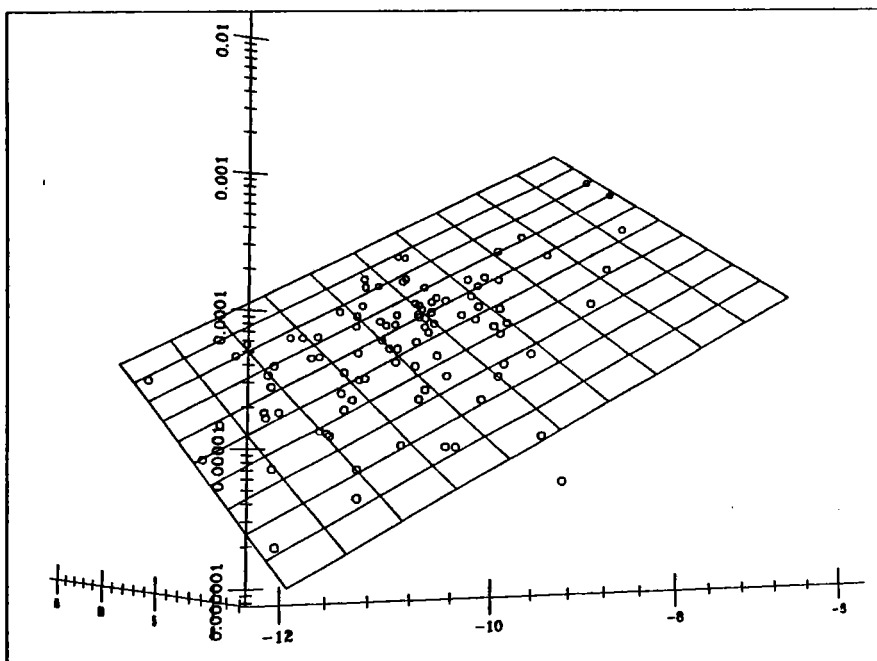


Figure 6: Relation entre le logarithme népérien de la concentration d'adduits-ADN (en nM/ml) (axe latéral droit), différence entre taux de croissance et de mortalité des cellules cancéreuses, et risque de cancer (axe vertical), selon les prédictions du sous-modèle de comportement cellulaire. Les points correspondent aux résultats de 100 simulations Monte-Carlo, le plan ligné au modèle linéarisé.

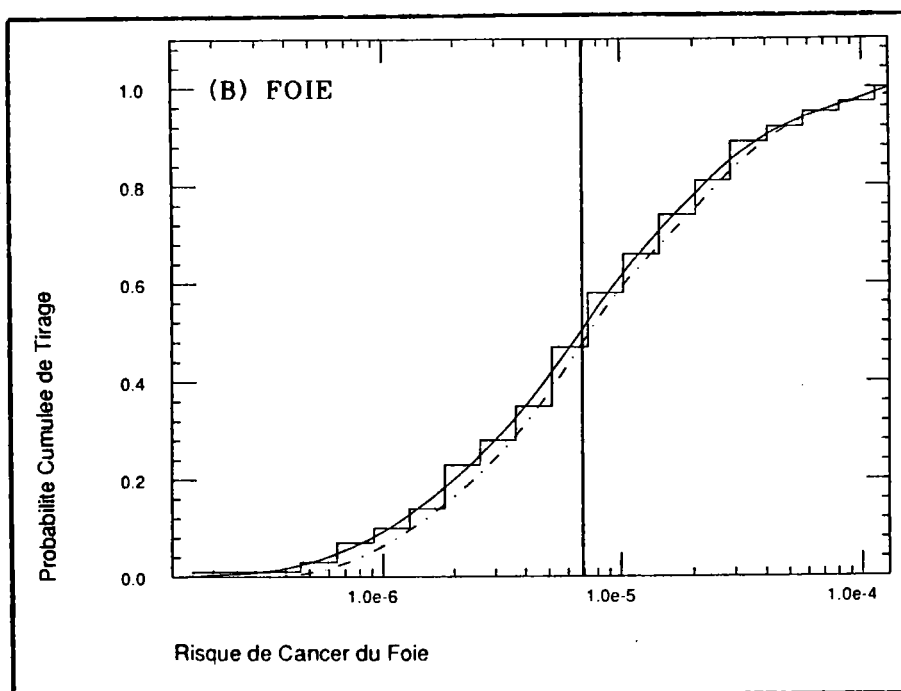
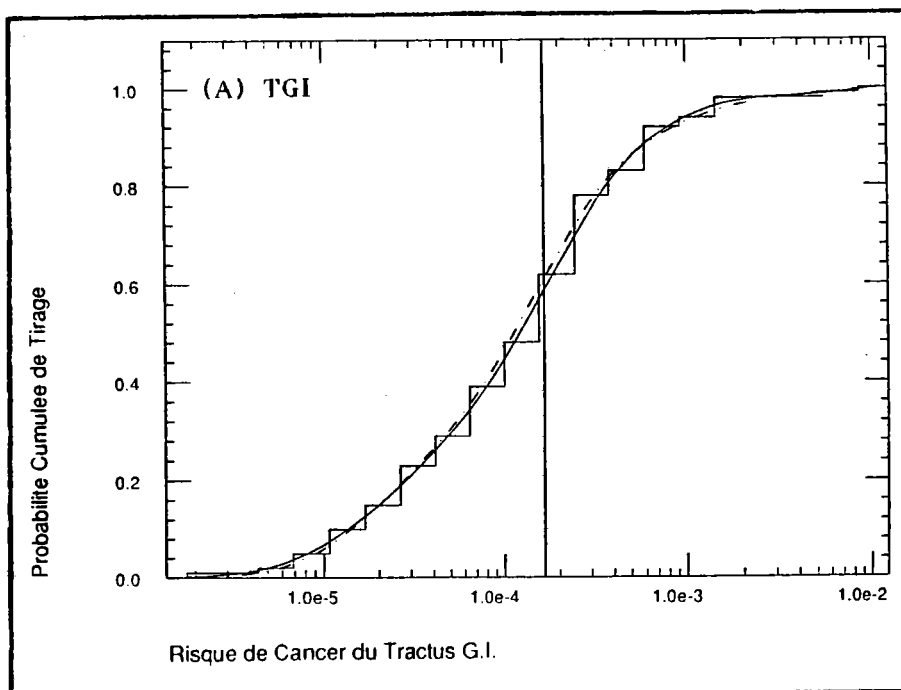


Figure 7: Distributions cumulées du risque de cancer pour le tractus gastro-intestinal (a), et pour le foie (b). Le trait central correspond au risque calculé à l'aide des valeurs médianes des paramètres. Les cumuls en trait plein et en pointillé sont établis à partir de 100 simulations Monte-Carlo effectuées à l'aide du modèle de comportement cellulaire, respectivement complet ou linéarisé.

4. Analyse de Sensibilité

La réponse du modèle, ou d'une partie du modèle, aux variations de ses paramètres peut être plus ou moins forte. Il est intéressant de connaître la sensibilité des résultats (pour abréger: la sensibilité du modèle) vis-à-vis de ses paramètres: les paramètres les plus importants doivent retenir notre attention, leur détermination doit être aussi précise que possible, par contre les moins importants peuvent éventuellement être négligés et le modèle simplifié. Il est à noter que la linéarisation du modèle multi-étape exposée au paragraphe précédent fait implicitement appel à une analyse de sensibilité: la régression multiple permet de classer les variables et de supprimer les moins importantes. Les résultats de l'analyse de sensibilité ne sont valides que dans le cadre de l'utilisation qui a faite du modèle, et dans la région de l'espace des paramètres qui a été considérée.

Pour analyser plus formellement la sensibilité des sous-modèles de distribution et de métabolisme nous avons étudié les corrélations entre chacun de leurs paramètres et les concentrations d'adduits-ADN résultantes, calculées lors des simulations Monte-Carlo.

RESULTATS

1. Ajustement du Modèle pour le Chlorure de Vinyle

Nous avons tout d'abord ajusté les paramètres du modèle dans le cas de la cancérogenèse par le chlorure de vinyle. Lorsqu'elles différaient, nous avons systématiquement préféré les valeurs dérivées d'expérimentation in vivo à celles fournies par les essais in vitro.

1.1. Niveau de Distribution

L'existence d'un équilibre rapide entre tissu pulmonaire et air alvéolaire conduit à remplacer le flux entre ces deux compartiments par une constante d'équilibre. Celle-ci a été fixée, pour toutes les espèces, à 2,6 selon les indications de Bolt (1978).

Les coefficients de partage entre compartiments ont été déterminés à l'aide des valeurs expérimentales obtenues par le Docteur Melvin Andersen (communication personnelle). Cependant, ces mesures effectuées in vitro conduisent à un rapport air alvéolaire sur poumon de 1,68, en conflit avec les données de Bolt (1978), in vivo. Chaque valeur fournie par Andersen a donc été multipliée par $(2,61/1,68)$ (Tableau 6). Cette correction est justifiée a posteriori par le fait que la valeur du rapport de la concentration dans l'air sur la concentration moyenne dans le corps (après inhalation, à l'équilibre) devient très proche de celle fournie ailleurs par Filser et Bolt (1979) (5,1 au lieu de 5,3).

1.2. Niveau de Métabolisation

Au niveau de la métabolisation du composé, il est nécessaire d'attribuer, pour chaque compartiment tissulaire, des valeurs aux paramètres suivants:

- vitesse maximale, V_{max} , et constante d'affinité, K_m , pour l'activation enzymatique (transformation du composé parent en un métabolite actif).
- V_{max} et K_m pour la détoxification du métabolite actif.
- V_{max} et K_m pour la réparation des lésions génétiques.
- constante de fixation du métabolite actif sur les protéines.
- constante de fixation du métabolite actif sur l'ADN nucléaire.

D'une façon générale, ces paramètres, pour le chlorure de vinyle, ne sont pas donnés tels quels dans la littérature. Nous les avons ajustés en vue de reproduire des résultats publiés d'expérimentations *in vivo*, effectuées sur le rat exposé au chlorure de vinyle. Pour les vitesses maximales un facteur de proportionnalité unique, pour tous les organes, entre concentration d'enzyme et activité, a été ajusté; ceci est en conformité avec les hypothèses soutenant la formulation des réactions enzymatiques selon le schéma de Michaelis-Menten. Les constantes d'affinité, pour une même enzyme, ont toujours été considérées comme égales dans tous les organes. Ceci implique l'identité des enzymes et des réactions au travers des organes. Les constantes de fixation du métabolite actif ont également été considérées égales pour tous les organes.

a. Ajustement des V_{max} et K_m de l'activation enzymatique

Ces paramètres ont pu être fixés indépendamment des autres grâce aux données de Ditmer et Katz (1976) (concentrations de cytochrome P450 dans les différents organes) et aux expérimentations de Watanabe et al. (1978).

Ces derniers ont exposé des rats durant 6 heures à des concentrations constantes de chlorure de vinyle gazeux (1, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1000, 5000 ppm), marqué au carbone radioactif. Après 6 heures les animaux (3 à 6 par groupe) ont été sacrifiés. La radioactivité totale, non-volatile, donc non liée au chlorure de vinyle lui-même, détectée immédiatement après l'exposition permet une estimation de la quantité totale de métabolites formés. La simulation par le modèle de cette situation expérimentale permet de fixer les valeurs des V_{max} et du K_m d'activation par variation de ces paramètres jusqu'à l'obtention d'un ajustement jugé convenable. Les valeurs obtenues sont portées sur le Tableau 6. La Figure 8 montre l'ajustement obtenu.

Pour la souris et l'humain, les V_{max} d'activation ont été modifiées en proportion des concentrations en cytochrome P450 rapportées par Souhaili-El Amri et al. (1986); la valeur de la constante d'affinité n'a pas été changée.

Tableau 6: Paramètres du sous-modèle de métabolisme, ajustés pour le chlorure de vinyle.

Paramètres	Espèces		
	souris	rat	humain
Coefficients de partage			
poumon/air	2,6	2,6	2,6
graisses/sang	12	12	12
autres tissus/sang	1	1	1
Vmax d'activation			
tissu pulmonaire	1,25	1,25	0,75
viscères	0,14	0,14	0,09
muscles et peau	0,14	0,14	0,09
graisses	0	0	0
rein	4,5	4,5	2,7
estomac et intestins	0,55	0,55	0,33
foie	23	23	14
Km d'activation	7,7	7,7	7,7
Vmax de détoxification			
tissu pulmonaire	17,3	14,5	8,5
viscères	12	10	6
muscles et peau	12	10	6
graisses	0	0	0
rein	23	46	4
estomac et intestins	5	4	2,5
foie	105	60	17
Km de détoxification	50	50	50
Ctes de fixation protéique	0,035	0,035	0,035
Ctes de fixation à l'ADN	0,0000011	0,0000011	0,0000011
Vmax de réparation			
tissu pulmonaire	0,0000106	0,000013	0,000052
viscères	0,0000106	0,000013	0,000052
muscles et peau	0,0000106	0,000013	0,000052
graisses	0	0	0
rein	0,000078	0,000096	0,00038
estomac et intestins	0,00002	0,000024	0,000096
foie	0,00021	0,00026	0,001
Km de réparation	1	1	1

Unités: Vmax en nMole·ml⁻¹·min⁻¹, Km en nMole·ml⁻¹, constantes de fixation en min⁻¹.

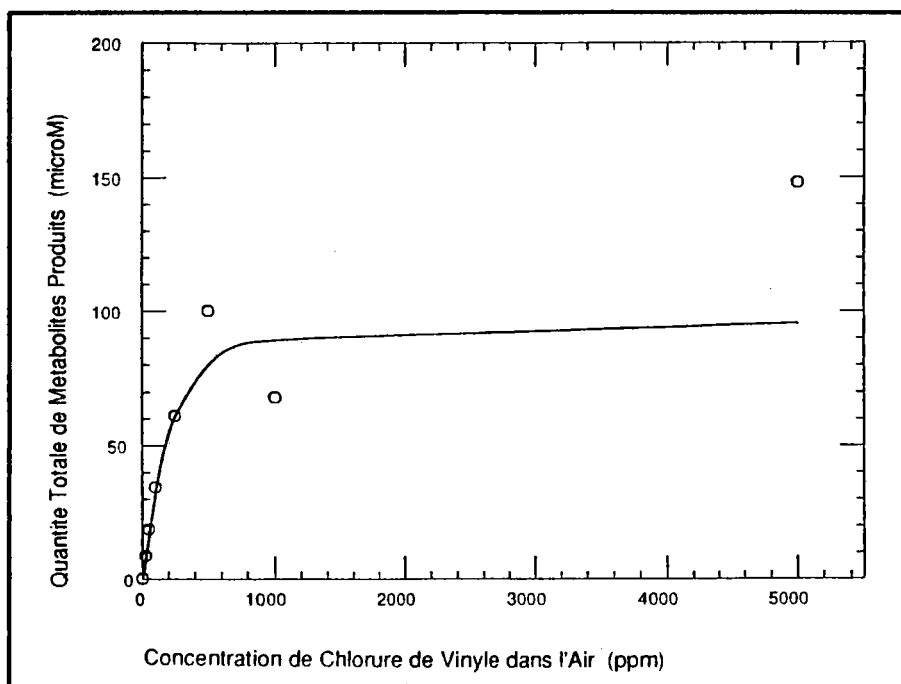


Figure 8: Simulation des résultats de Watanabe et al. (1978) pour le rat. Les vitesses maximales et la constante d'affinité de l'activation métabolique ont été ajustées de façon à produire la courbe en trait plein. Les cercles représentent les données expérimentales.

b. Ajustement des paramètres de la détoxification enzymatique et de la fixation aux protéines

Les valeurs relatives, pour les différents organes, des V_{max} de détoxification ont été fixées selon les concentrations d'enzymes correspondantes ou proches (glutathion *S*-styrene oxyde transférase) publiées par Pacifici et al. (1981). Leurs valeurs absolues, la constante d'affinité de la réaction, K_m , ainsi que la constante de fixation aux protéines, K_{fp} , ont été ajustées pour le rat, de façon à reproduire les résultats de Bolt et al. (1980). Ces auteurs ont exposé des rats durant 5 heures à 2, 70 et 770 ppm de chlorure de vinyle marqué (concentrations initiales en chambre close), puis les ont sacrifiés et mesuré la radioactivité fixée aux protéines dans différents organes. La Figure 9 correspond à cette simulation. Pour la souris et l'humain K_m et K_{fp} n'ont pas été modifiées. V_{max} a été modifiée en proportion des concentrations d'enzymes indiquées pour ces espèces par Pacifici et al. (1981). Les valeurs correspondantes sont portées sur le Tableau 6.

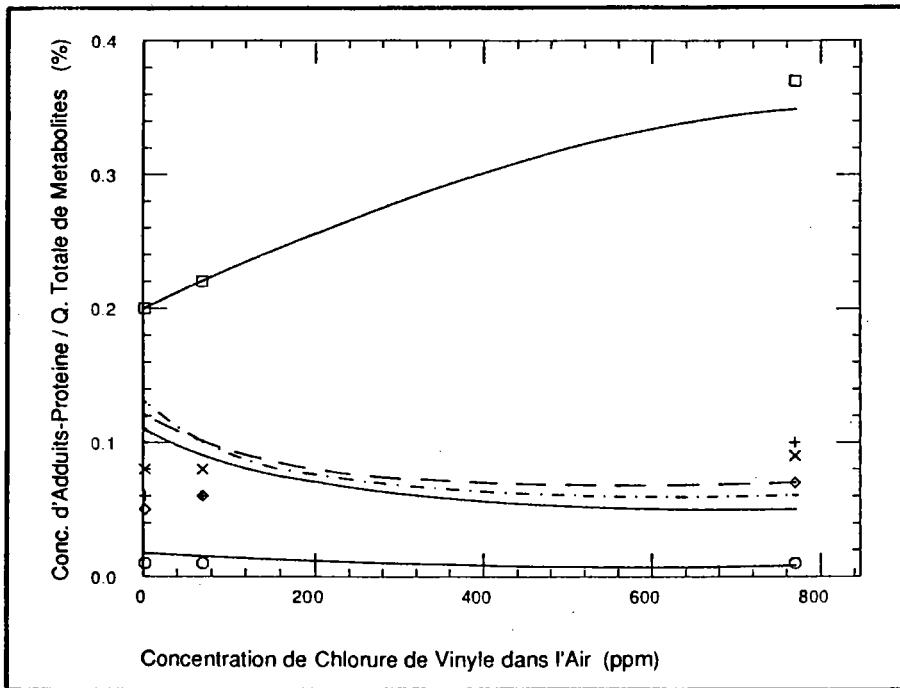


Figure 9: Simulation des résultats expérimentaux de Bolt et al. (1980) sur la fixation protéique des métabolites du chlorure de vinyle chez le rat. Les valeurs expérimentales sont indiquées pour le foie (carrés), le tractus gastro-intestinal (+), le rein (x), le poumon (losanges), et les muscles (cercles). Les courbes ont été obtenues par le calcul en ajustant les paramètres de la détoxification et de la fixation aux protéines.

c. Ajustement des constantes de fixation à l'ADN et des paramètres de réparation des lésions génétiques

Pour le rat, Pegg (1980) indique différentes capacités de réparation selon les organes, ce qui permet de fixer les valeurs relatives des V_{max} de réparation par rapport aux foie. Pour cet organe, une valeur absolue a été ajustée sur la base d'expérimentations rapportées par Bolt et al. (1980). Ces auteurs ont observé la décroissance, dans le temps, de la concentration d'adduits-ADN (éthyl-guanine) formés dans le foie de rat après exposition au chlorure de vinyle marqué (250 ppm dans l'air). Les données, aux doses essayées, n'indiquent pas de saturation et ne permettent donc pas de fixer une valeur au K_m de la réaction. Celui-ci a été fixé arbitrairement à 1 (afin que le système devienne pratiquement du premier ordre, non saturable). La simulation de ces

résultats expérimentaux permet de déterminer également la constante de fixation à l'ADN, Kfg (Tableau 6). La Figure 10 montre l'ajustement obtenu. Pour la souris et l'humain, les valeurs des Vmax ont été modifiées en fonction de la capacité de réparation des fibroblastes des même espèces (Hart et Setlow, 1974). Kfg n'a pas été modifiée.

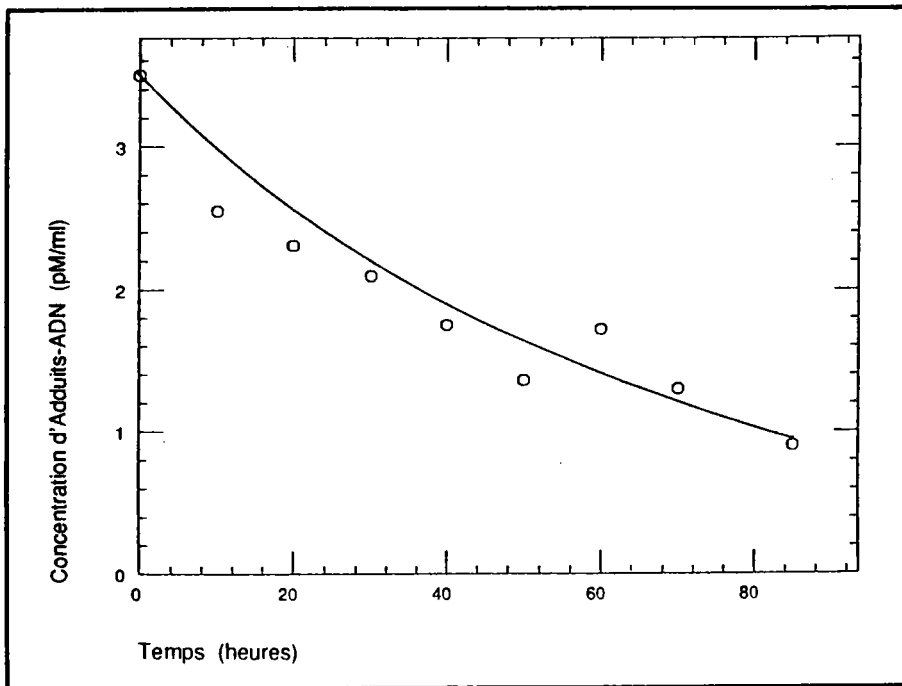


Figure 10: Simulation de l'induction et de la réparation de lésions génétiques causées par le chlorure de vinyle dans le foie de rat (Bolt et al., 1980). Le temps 0 correspond à la fin de l'exposition, les cercles correspondent aux données expérimentales, la courbe au calcul.

1.3. Niveau du Comportement Cellulaire

Pour chaque compartiment tissulaire des niveaux précédents (sauf pour les graisses exclues du calcul) il est nécessaire de définir les valeurs des paramètres du modèle multi-étape:

- nombre de cellules pour chaque organe,
- taux de division, de mortalité, de différenciation pour chaque stage,
- taux de transition spontanée pour chaque stage (sauf le dernier),
- coefficient a de la dose dans la relation:
taux de transition = $a \cdot (\text{dose d'adduits-ADN}) + \text{taux spontané.}$

a. Nombre de cellules par organe

Il a été déterminé selon les données de Enesco et Leblond (1962) et Ottenwalder et Bolt (1980) chez le rat. Un sous ensemble du compartiment foie: les cellules sinusoidales, a été constitué pour permettre la comparaison entre l'humain et le rat. Pour les autres espèces, la taille des cellules est considérée comme identique et le nombre de cellules varie donc en proportion du volume des organes (Tableau 7).

b. Taux de division, de mortalité et de différenciation

Pour le stage normal, la population de cellules a été considérée comme stable et ces taux ont été fixés à zéro. Ceci implique l'hypothèse que dans les tissus à fort renouvellement cellulaire, seul le nombre de cellules à chaque instant a une importance. Pour le stage intermédiaire et le stage cancéreux, des valeurs de taux de mortalité et de taux de croissance ont été fixées à 17 et 24, puis 10 et 24, respectivement. Ces valeurs correspondent approximativement aux temps de doublement de population indiqués par Rotstein et al. (1986) pour les cellules de foyers pré-cancéreux de foie de rat. Les taux de différenciation ont été fixés à zéro, le calcul étant relativement peu sensible à ces paramètres. Ces valeurs ont été utilisées pour le rat, la souris et l'humain (Tableau 7).

c. Taux de transition spontanée

Pour le rat et la souris, ces taux ont été fixés pour chaque organe de façon à simuler correctement les taux de cancers spontanés observés par Maltoni et al. (1980, 1981) dans leurs groupes témoins. Les compartiments muscles et peau, et tractus gastro-intestinal ont été réduits aux deux organes peau et estomac afin de pouvoir comparer nos résultats aux données. Ces données sont difficilement utilisables pour ajuster les paramètres du compartiment 'viscères' qui n'a donc pas été considéré. Les taux de transition ont été supposés égaux pour le passage de l'état normal à l'état intermédiaire et de celui-ci à l'état cancéreux. Pour l'humain, nous avons ajusté ces taux en vue de reproduire les taux annuels de cancer "spontanés" (selon les sites) observés aux Etats-Unis en 1975 (National Office of Vital Statistics, 1975). La Figure 11 montre l'ajustement typiquement obtenu. Les taux ajustés sont reportés dans le Tableau 7.

Tableau 7: Paramètres du modèle de comportement cellulaire, ajustés pour le chlorure de vinyle.

Paramètres	Espèces		
	souris	rat	humain
Nombres de cellules (en milliards)			
tissu pulmonaire	0,13	1,3	360
viscères	0,5	5	1500
muscles et peau (dont peau)	2,3	23	6800
rein	1	10	3000
estomac	0,17	1,2	140
foie	0,12	1	960
(cellules sinusoïdales)	0,22	2	400
	0,02	0,2	40
Taux de division			
stage normal	0	0	0
autres stages	24	24	24
Taux de mortalité			
stage normal	0	0	0
stage intermédiaire	17	17	17
stage cancéreux	10	10	10
Taux de différenciation			
	0	0	0
Taux de transition spontanée (à multiplier par 10⁻⁷)			
tissu pulmonaire	130	38	1,55
viscères	nd	nd	0,62
peau	15	6	0,115
rein	1	1	0,63
estomac	1	0,01	0,58
foie	10	1	0,21
(cellules sinusoïdales)	nd	0,01	0,07
Coefficient de la dose (à multiplier par 10⁻⁴)			
tissu pulmonaire	60	1,3	0,035
viscères	nd	nd	0,15
peau	30	2	0,053
rein	10	35	0,93
estomac	10	1	0,027
foie	136	20	0,53
(cellules sinusoïdales)	nd	57	1,52
Durée de vie moyenne			
	80	135	3700

Unités: durées de vie en semaines

nd: non déterminé

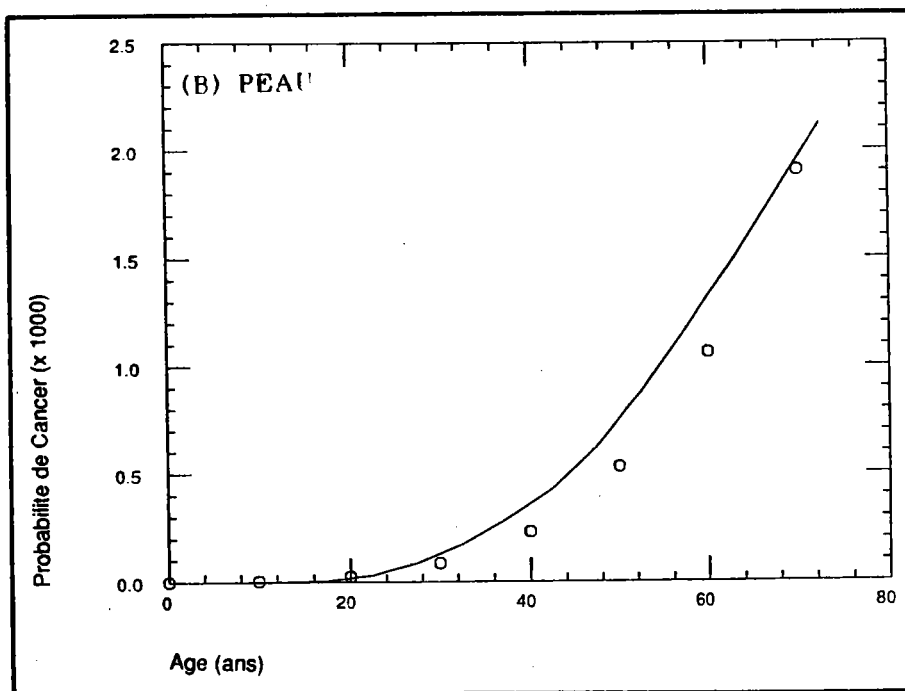
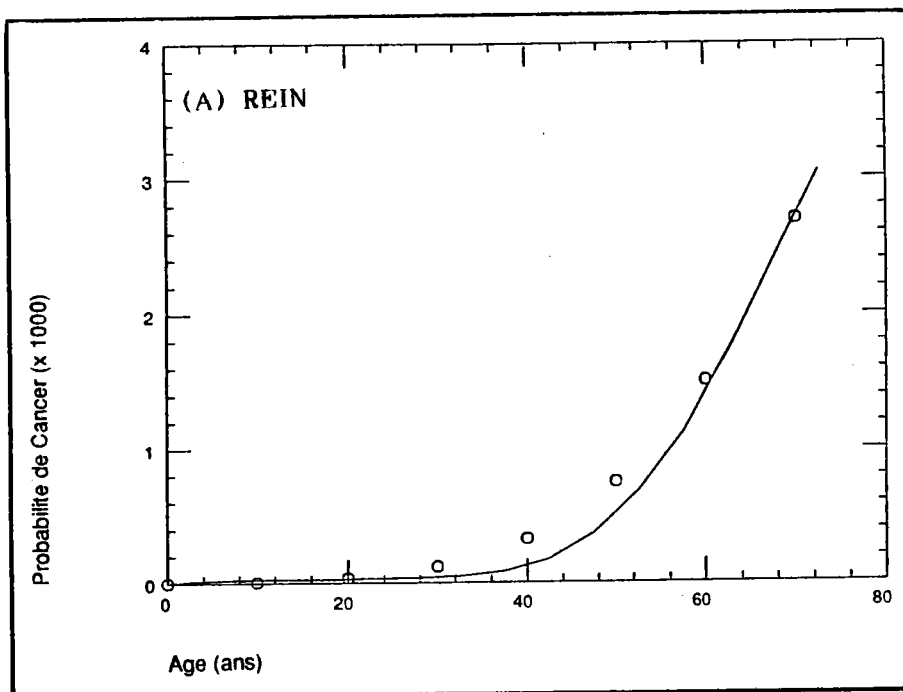


Figure 11: Ajustement des taux de transitions spontanées du modèle de comportement cellulaire, pour l'humain. La courbe en trait plein décrit les taux d'incidence annuels de cancer aux Etats-Unis, les points sont des prédictions du modèle. Les cancers du rein (a), présentent le meilleur ajustement, les cancers de la peau (b) le moins bon.

d. Coefficients de la dose d'adduits-ADN

Nous avons postulé la relation:

$$\text{taux de transition} = \underline{a} \cdot (\text{dose}) + \text{taux spontané.}$$

Il est nécessaire de déterminer a pour chaque organe et chaque espèce. Pour cela, nous nous sommes basés, dans le cas du chlorure de vinyle, sur les expérimentations de Maltoni et al (1980, 1981) pour le rat et la souris et sur les données rapportées par Gehring et al. (1979b) pour l'humain. Ces différents auteurs permettent de mettre en relation des concentrations d'exposition et des risques (ou probabilités) de cancer de divers sites. Le présent modèle doit être ajusté à la relation concentrations d'adduits-ADN - risque de cancer. Nous avons donc systématiquement calculé, dans un premier temps, les concentrations d'adduits-ADN formés dans chaque organe lors de l'exposition aux concentrations décrites par les auteurs. Aux couples adduits-ADN - risque de cancer obtenus, nous avons ajusté le modèle multi-étape en faisant varier le coefficient a. La valeur de a retenue pour chaque organe est celle qui permet l'ajustement le plus satisfaisant. Ces valeurs sont reportées dans le Tableau 7.

Pour le rat, Maltoni et al. (1980) ont exposé les animaux au chlorure de vinyle gazeux (concentration de 0, 50, 250, 500, 2500, 6000, 10000 ppm), 4 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 52 semaines. La Figure 12a montre, en fonction du temps, l'évolution de concentration de métabolite actif (époxyde) dans différents organes, lors d'une exposition de 4 h à la concentration aérienne de 6000 ppm. Ceci est le résultat du calcul. La Figure 12b présente l'évolution, dans les mêmes conditions, de la concentration en adduits-ADN. Les mêmes simulations, faites pour chaque concentration de chlorure de vinyle, permettent de tracer, pour chaque organe, la relation entre concentration de chlorure de vinyle appliquée et concentration résultante en adduits-ADN, au bout de 4 heures (Figure 13).

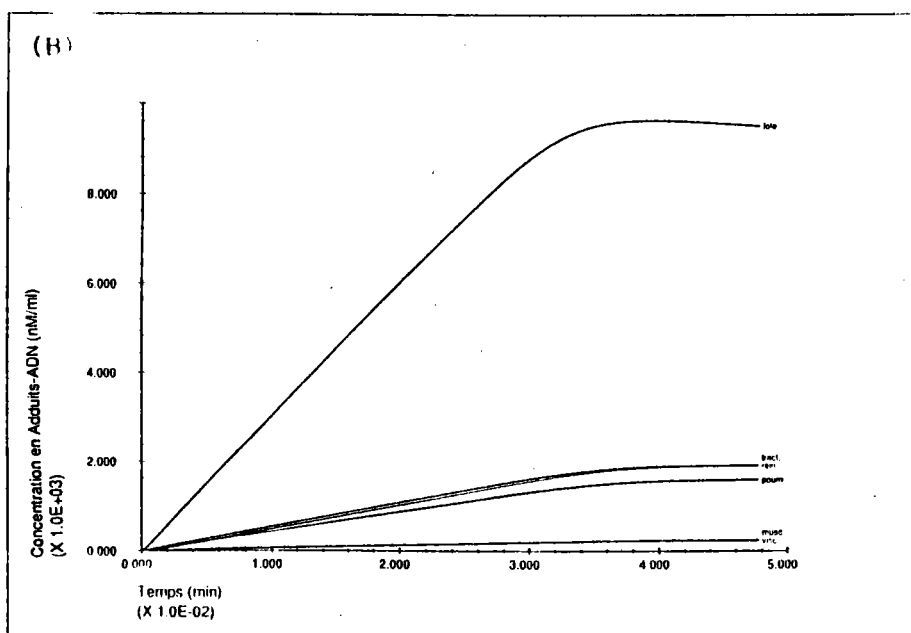
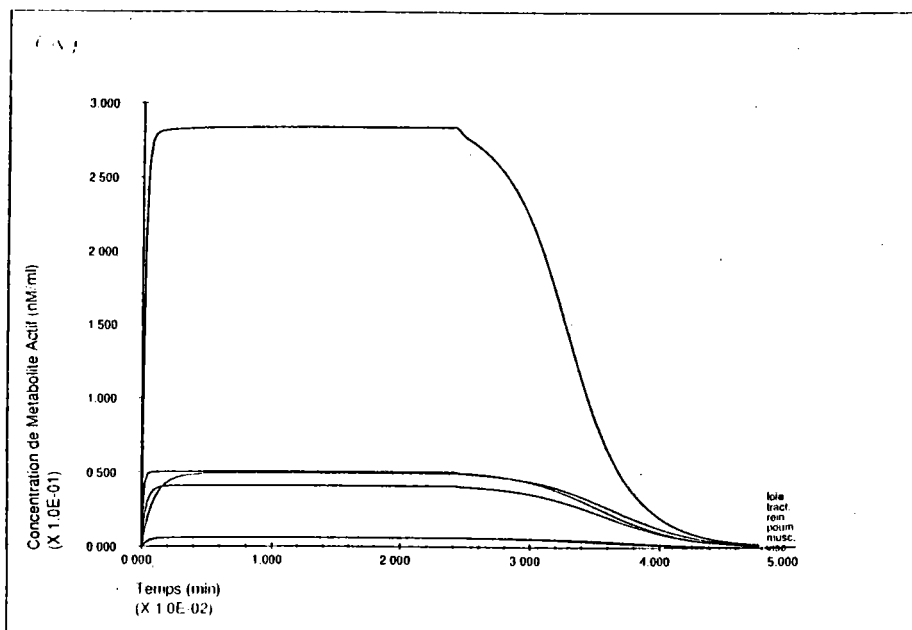


Figure 12: Evolution de la concentration calculée de métabolite actif du chlorure de vinyle (a), ou d'adduits-ADN (b), dans différents organes du rat pendant et après une exposition de 4 heures à 6000 ppm de produit dans l'air.

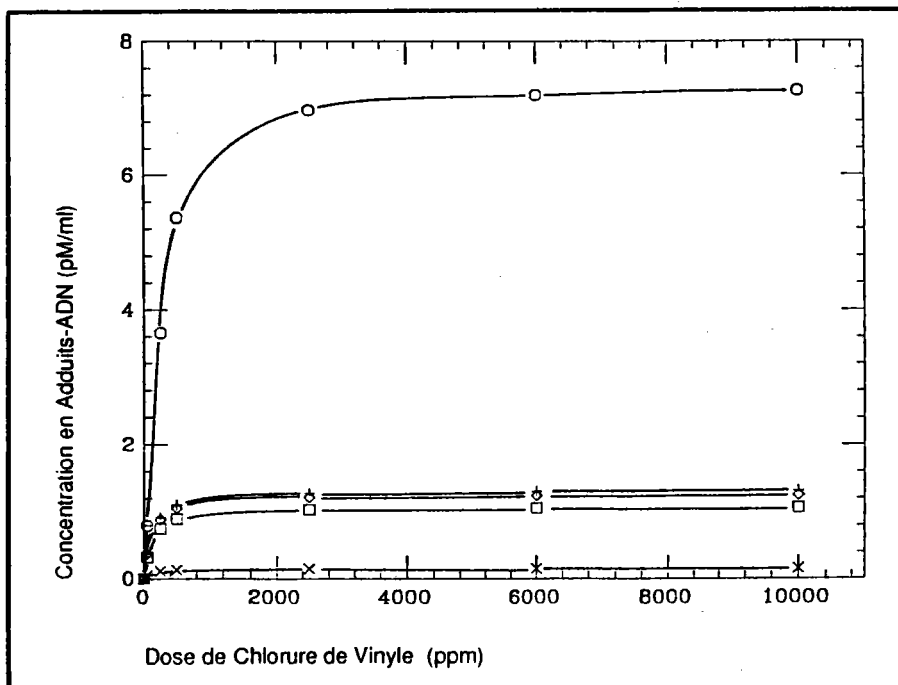


Figure 13: Relation entre concentration calculée d'adduits-ADN et concentration inhalée pour différents organes du rat, après une exposition de 4 heures au chlorure de vinyle gazeux. L'organe le plus exposé est le foie (cercles ouverts), viennent ensuite le tractus gastro-intestinal, le rein, le poumon, puis les muscles et les viscères.

Pour passer au calcul du dommage génétique produit au cours des 52 semaines de l'exposition nous avons considéré que 5 jours sur 7, en 4 heures, une quantité d'adduits-ADN identique à celle déterminée précédemment se forme. Durant les 20 heures suivantes, la réparation des lésions conduit à la diminution du dommage. On constate que la concentration moyenne d'adduits-ADN s'accroît avec le temps jusqu'à atteindre un plateau, en quelques jours ou quelques mois selon l'organe considéré et sa capacité de réparation. La Figure 14 illustre cette accumulation du dommage génétique pour le poumon et le foie de rats exposés au chlorure de vinyle (6000 ppm) selon le protocole de Maltoni et al. (1980).

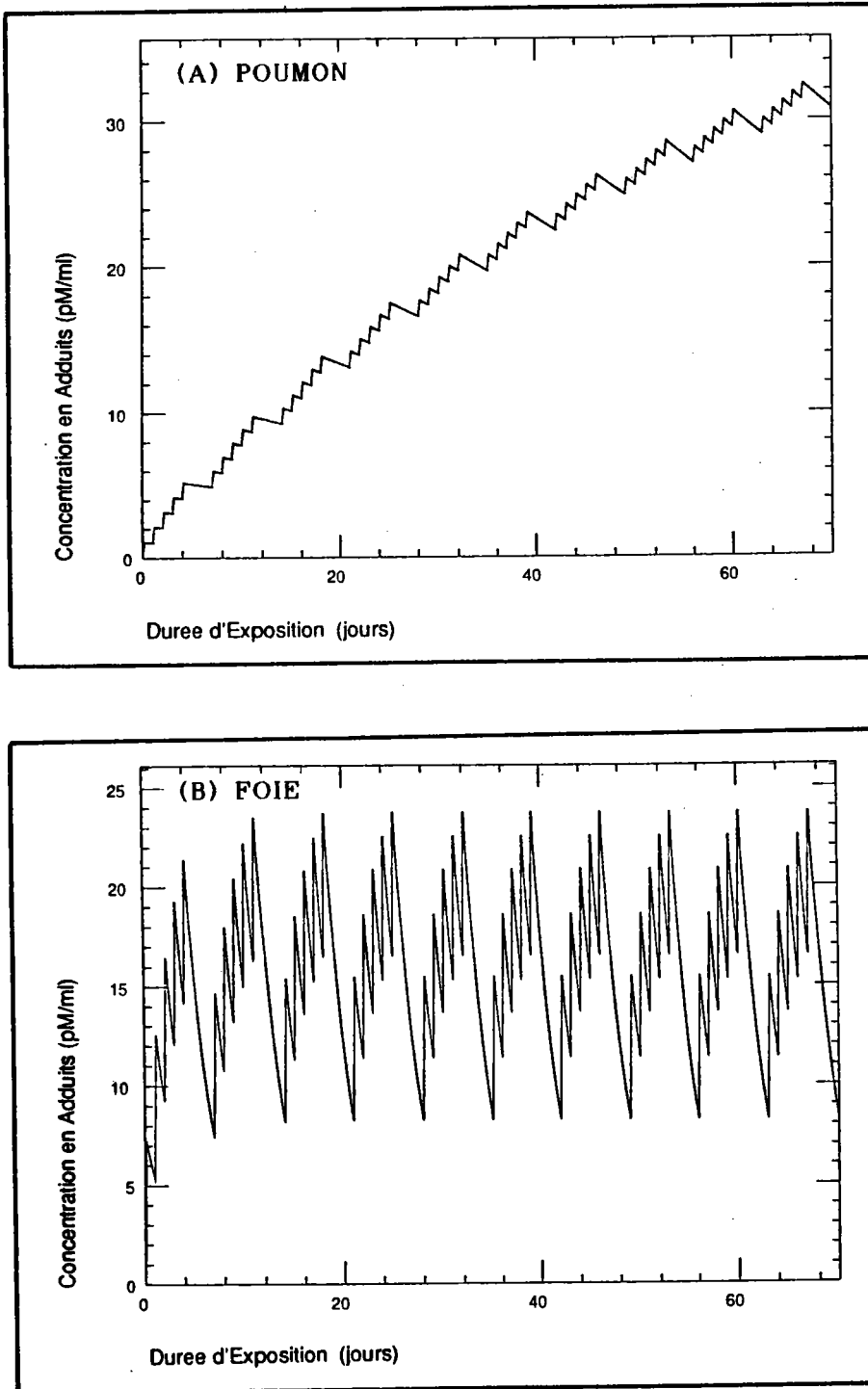


Figure 14: Cinétique d'accumulation du dommage génétique dans le poumon (a) et le foie (b) de rat, lors d'expositions répétées (6000 ppm, 4 heures par jour, 5 jours par semaine) au chlorure de vinyle gazeux.

Le même calcul effectué pour chaque organe permet de mettre en relation les taux de cancer observés par Maltoni et les concentrations d'adduits-ADN correspondantes. Les Figures 15 à 17 montrent l'ajustement obtenu pour chaque organe (sauf les viscères, pour lesquels les données sont inadéquates). Les concentrations d'adduit-ADN évoluant au cours du temps, du fait de la cinétique de réparation, nous avons porté en abscisse les concentrations d'exposition au chlorure de vinyle, qui ne varient pas au cours du traitement. Les points expérimentaux sont encadrés par leur intervalle de confiance à 60%, estimé sous l'hypothèse d'une distribution binomiale.

Pour la souris, le même travail a été effectué à partir des expérimentations de Maltoni et al. (1981). La Figure 18 présente l'évolution pour différents organes, de la concentration en métabolite actif et de la concentration en adduits-ADN, au cours du temps, lors et après une exposition de 4 heures à 6000 ppm de chlorure de vinyle dans l'air. La relation entre concentration d'adduits et concentration de chlorure de vinyle, après une exposition de 4 heures, est donnée pour les différents organes par la Figure 19. Le passage aux concentrations d'adduits sur le long terme est fait comme chez le rat. Nous présentons sur les Figures 20 à 22 les ajustements obtenus pour le modèle multi-étape. Les valeurs correspondantes du coefficient de la dose sont reportées dans le Tableau 7.

Pour l'humain, nous disposons de moins de données. La Figure 23 reprend comme pour le rat et la souris, l'évolution au cours du temps des concentrations en métabolite actif et en adduits-ADN dans différents organes. Nous avons simulé une exposition de 8 heures à 250 ppm de chlorure de vinyle gazeux, suivie d'une phase de repos. Cette exposition correspond à celles observées en milieu professionnel lors de l'étude rapportée par Gehring et al. (1979b). Le risque d'angiosarcomes du foie résultant d'une telle exposition quotidienne (5 jours sur 7), sur plusieurs années est également indiqué par ces auteurs. Nous avons ajusté le coefficient de la dose d'adduits-ADN de façon à reproduire ces observations (Figure 24). Nous n'avons pas de données quant au risque de cancer des autres sites après la même exposition. L'hypothèse a été faite que les valeurs relatives (par rapport aux cellules sinusoidales du foie) des coefficients de la dose pour les organes étaient les mêmes chez le rat et chez l'humain (ceci implique une même sensibilité relative des cellules). Pour les viscères, les taux de transitions ont été fixés à la valeur moyenne des taux des autres organes. Ces valeurs pour l'humain sont rassemblées dans le Tableau 7.

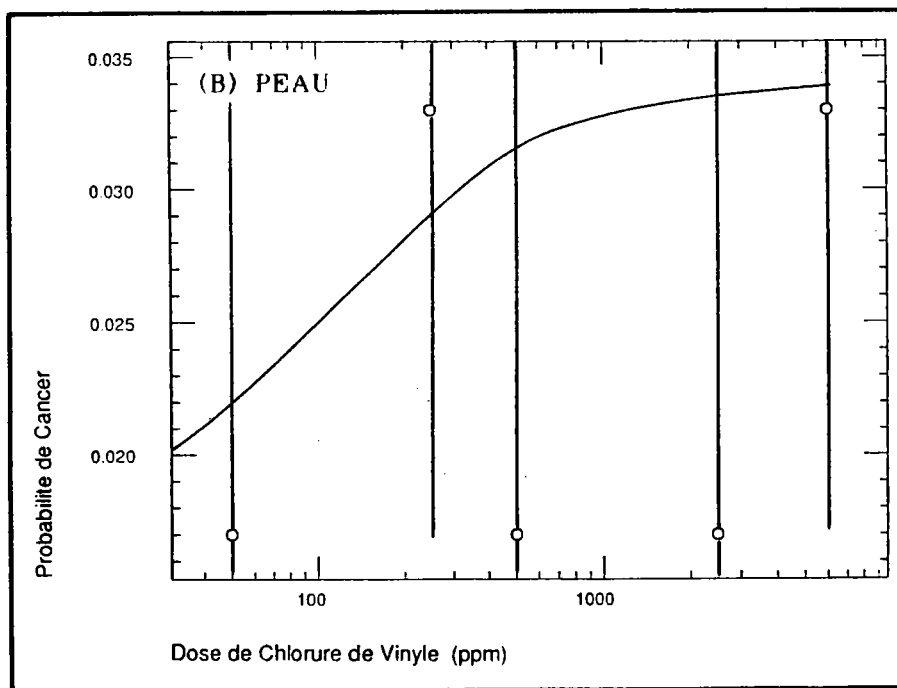
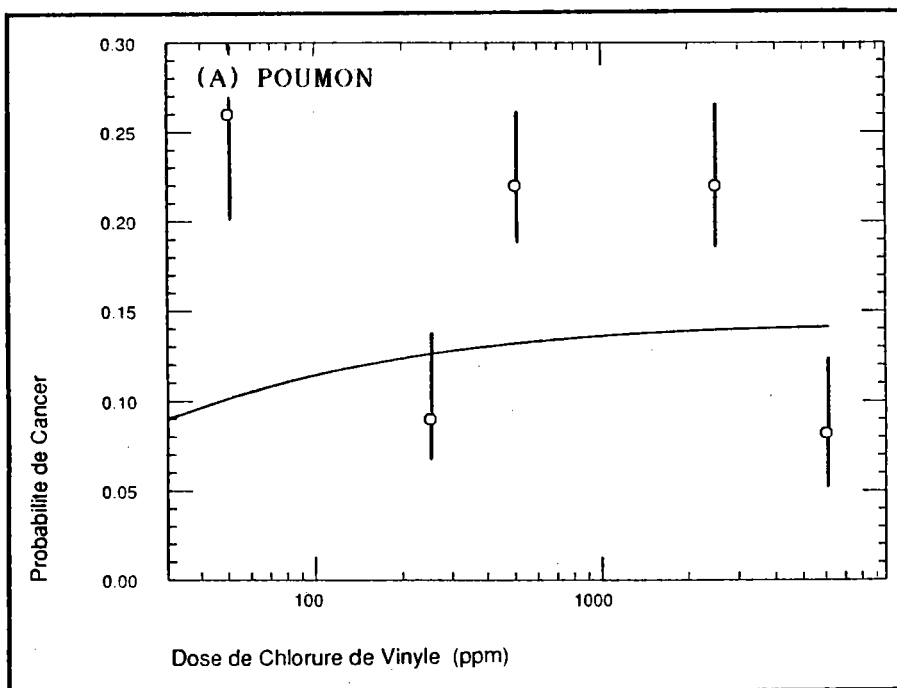


Figure 15: Probabilité d'occurrence de cancers du poumon (a) et de la peau (b) chez des rats exposés au chlorure de vinyle gazeux, en fonction de la concentration d'exposition. La courbe en trait plein représente le résultat du calcul; les points correspondent aux incidences observées par Maltoni et al. (1980) (moyenne \pm intervalle de confiance à 60% estimé).

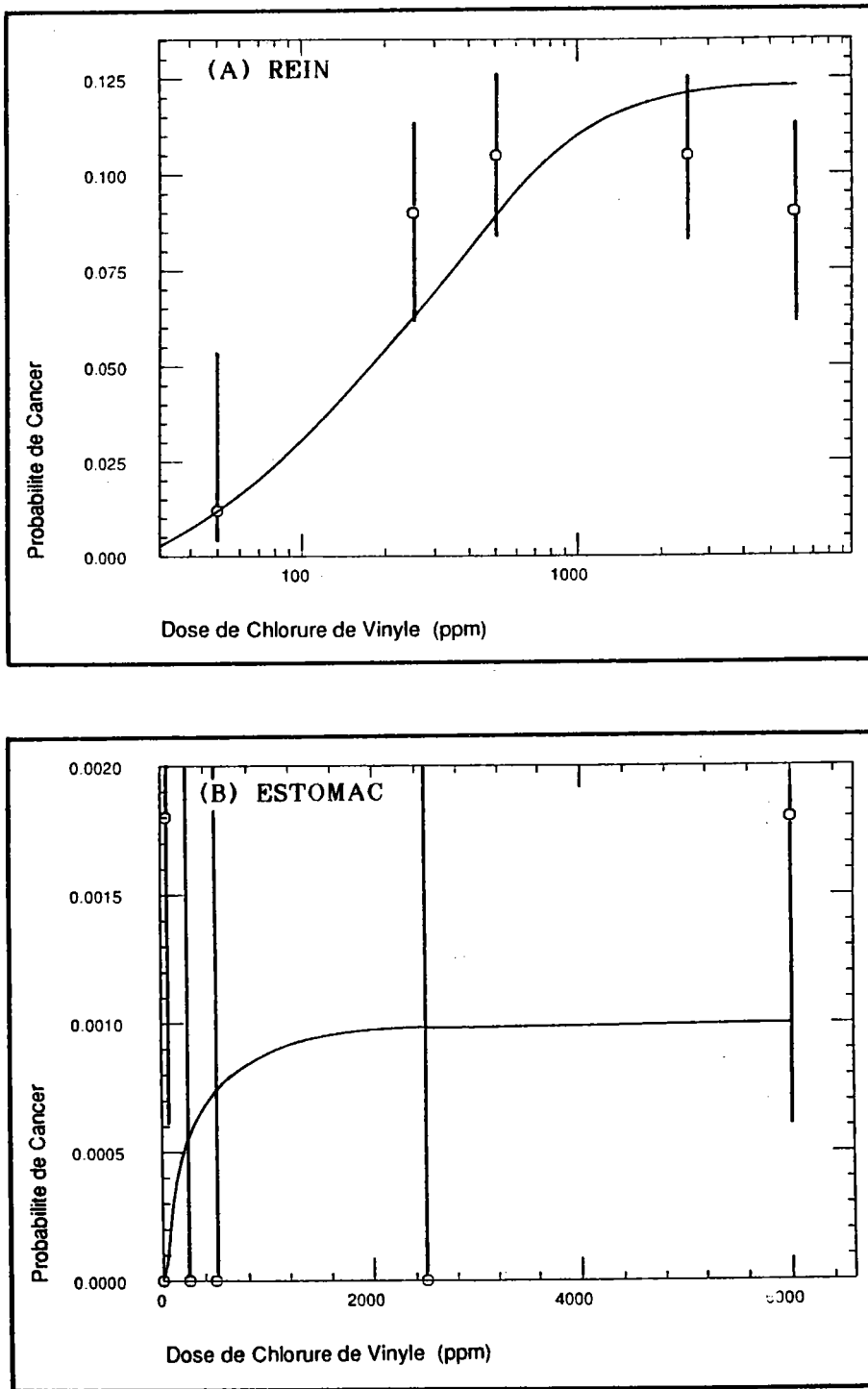


Figure 16: Probabilité d'occurrence de cancers du rein (a) et de l'estomac (b) chez des rats exposés au chlorure de vinyle gazeux, en fonction de la concentration d'exposition. La courbe en trait plein représente le résultat du calcul; les points correspondent aux incidences observées par Maltoni et al. (1980) (moyenne \pm intervalle de confiance à 60% estimé).

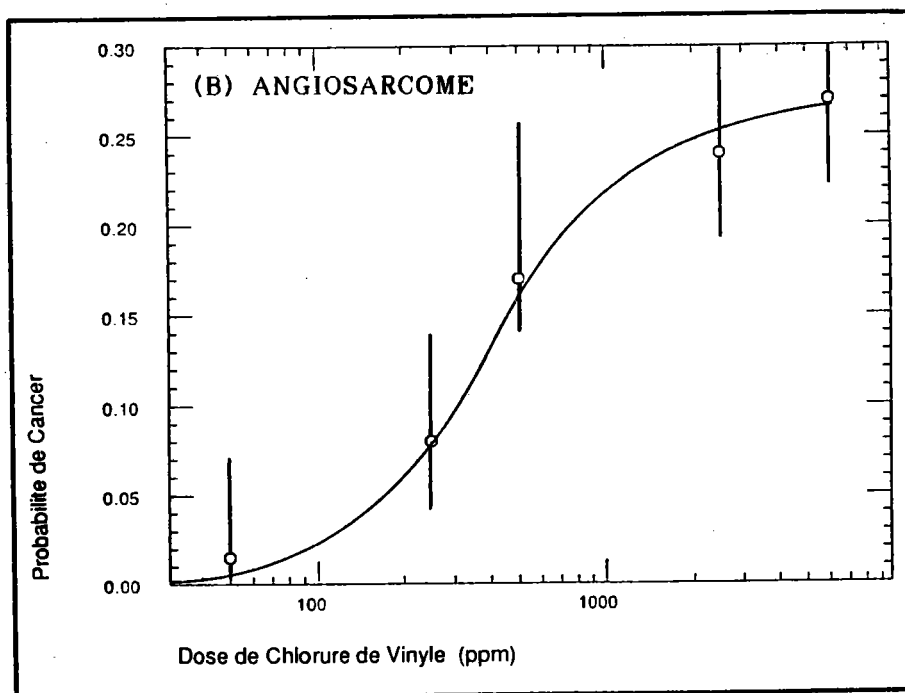
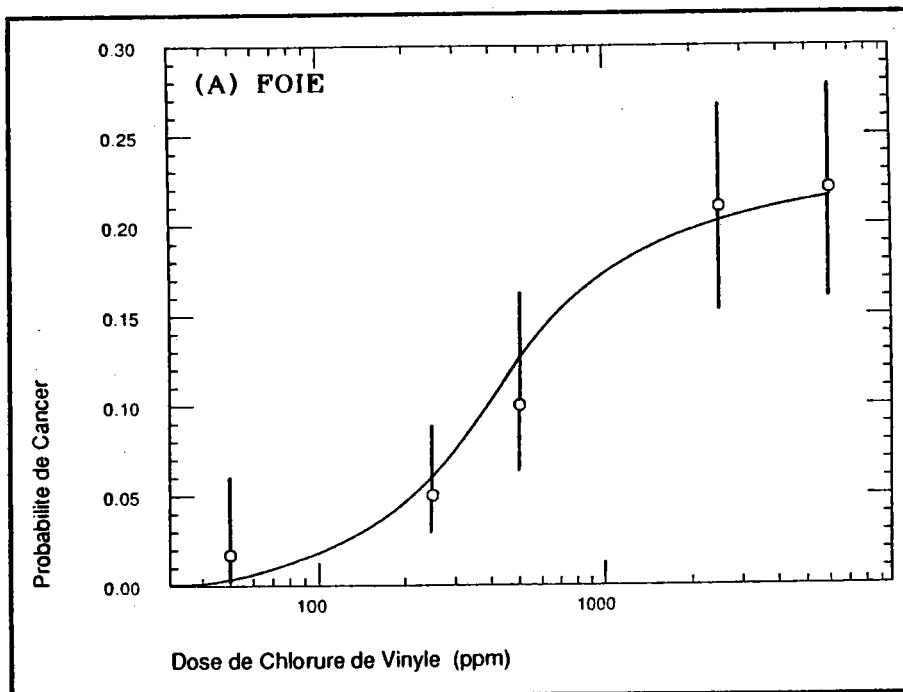


Figure 17: Probabilité d'occurrence de cancers du foie (a) et d'angiosarcomes du foie (b) chez des rats exposés au chlorure de vinyle gazeux, en fonction de la concentration d'exposition. La courbe en trait plein représente le résultat du calcul; les points correspondent aux incidences observées par Maltoni et al. (1980) (moyenne \pm intervalle de confiance à 60% estimé).

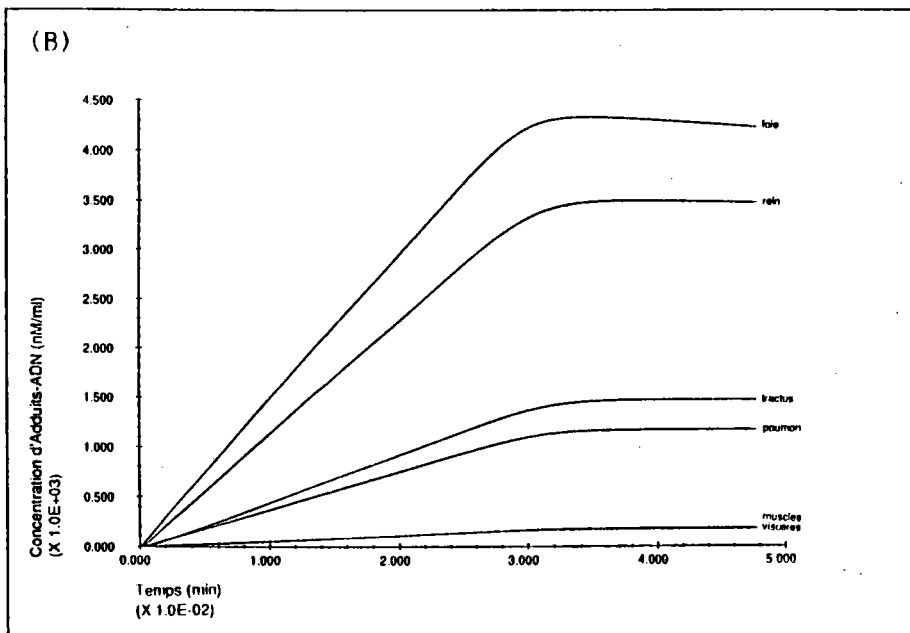
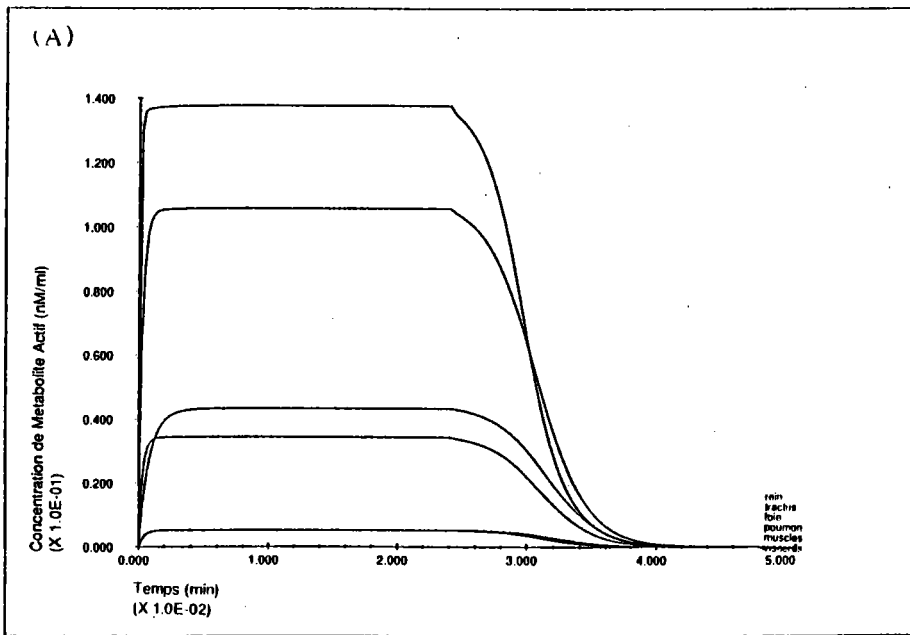


Figure 18: Evolution de la concentration calculée de métabolite actif du chlorure de vinyle (a), ou d'adduits-ADN (b), dans différents organes de la souris pendant et après une exposition de 4 heures à 6000 ppm de produit dans l'air.

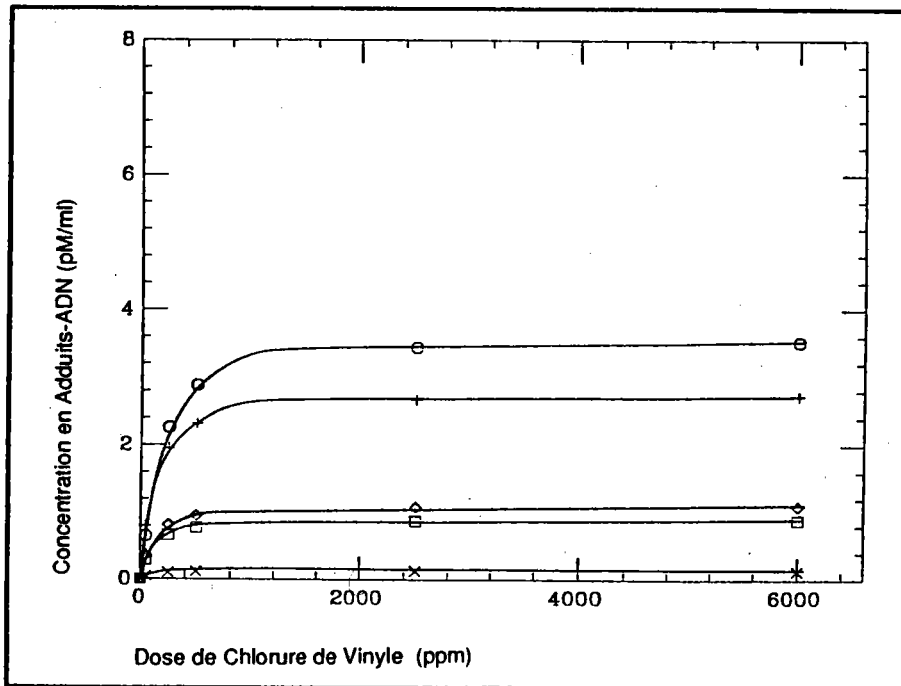


Figure 19: Relation entre concentration calculée d'adduits-ADN et concentration inhalée pour différents organes de la souris, après une exposition de 4 heures au chlorure de vinyle gazeux. L'organe le plus exposé est le foie (cercles ouverts), viennent ensuite le rein, le tractus gastro-intestinal, le poumon, puis les muscles et les viscères.

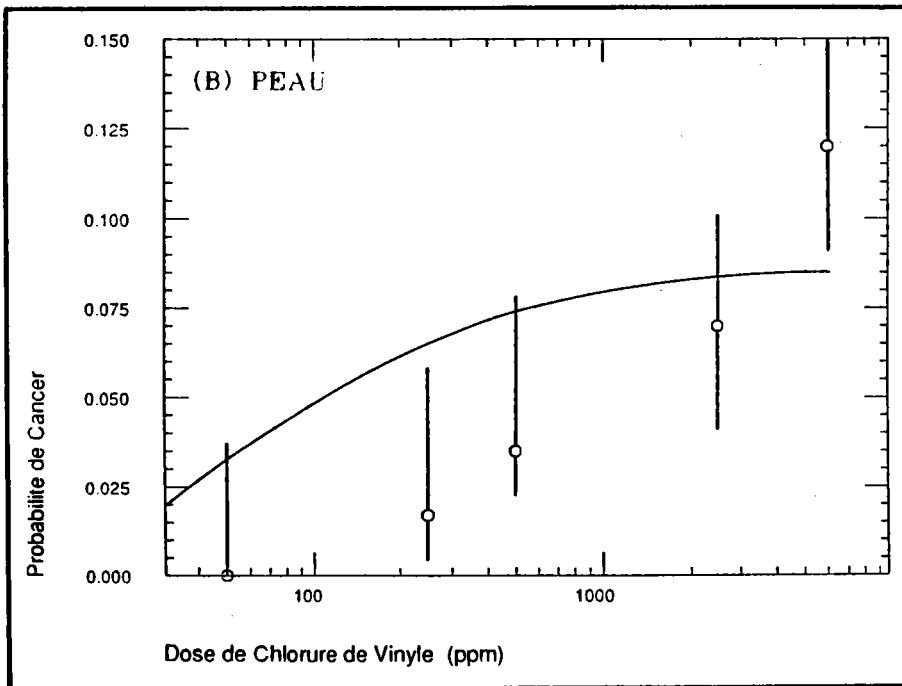
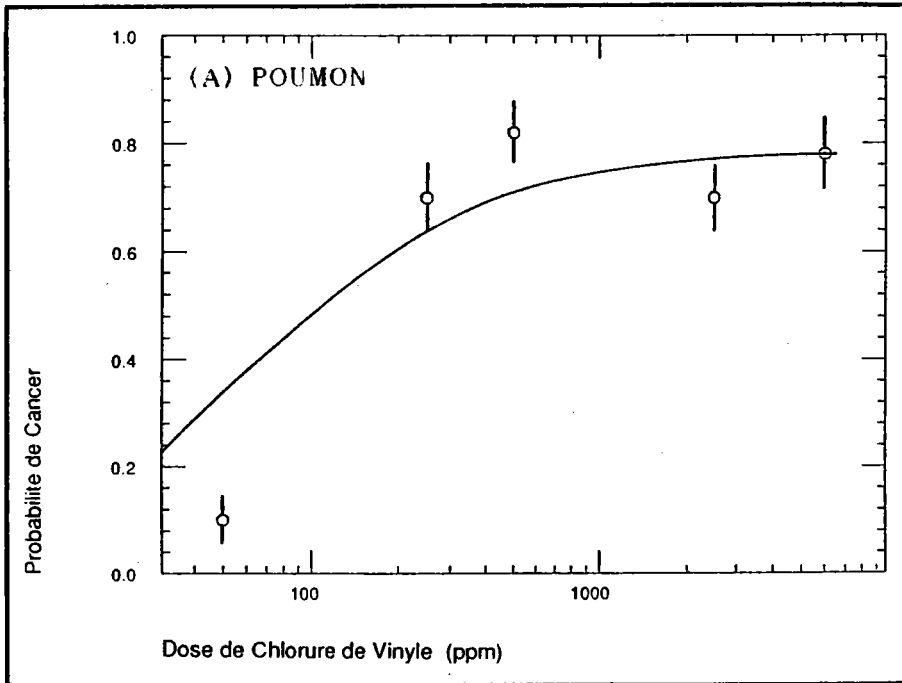


Figure 20: Probabilité d'occurrence de cancers du poumon (a) et de la peau (b) chez des souris exposées au chlorure de vinyle gazeux, en fonction de la concentration d'exposition. La courbe en trait plein représente le résultat du calcul; les points correspondent aux incidences observées par Maltoni et al. (1981) (moyenne \pm intervalle de confiance à 60% estimé).

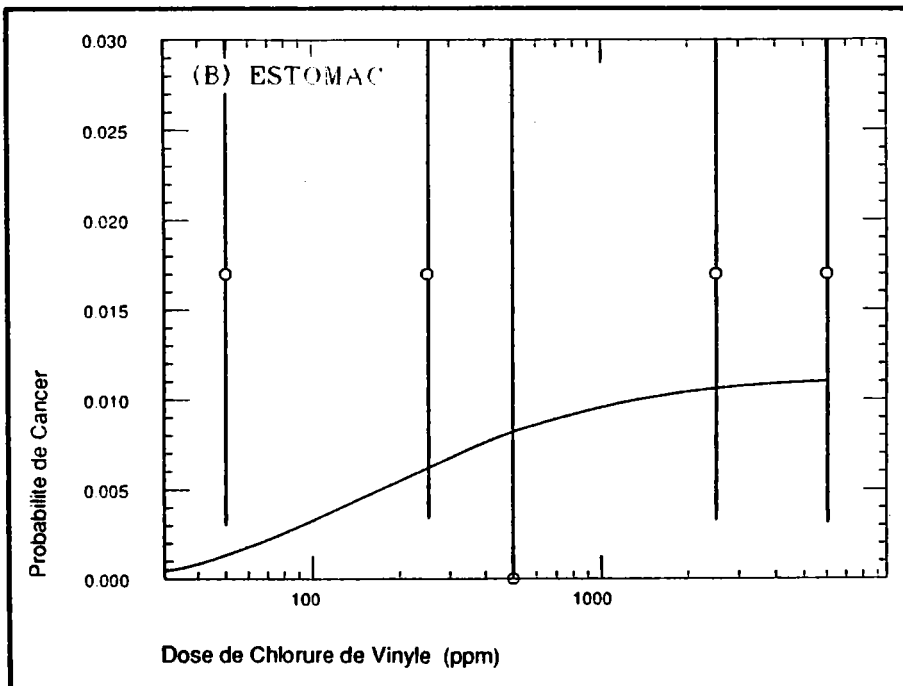
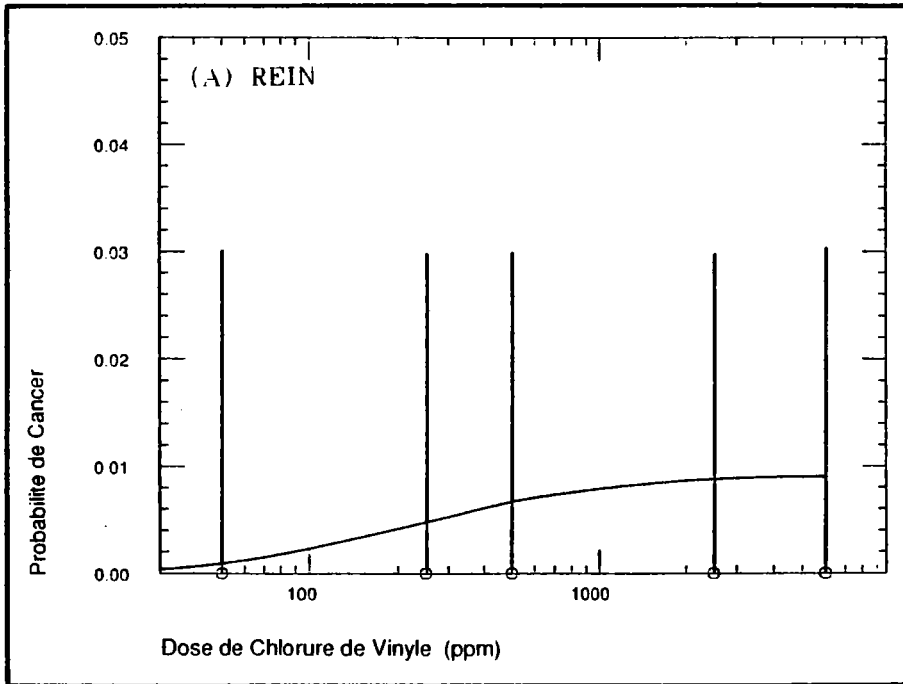


Figure 21: Probabilité d'occurrence de cancers du rein (a) et de l'estomac (b) chez des souris exposées au chlorure de vinyle gazeux, en fonction de la concentration d'exposition. La courbe en trait plein représente le résultat du calcul; les points correspondent aux incidences observées par Maltoni et al. (1981) (moyenne \pm intervalle de confiance à 60% estimé).

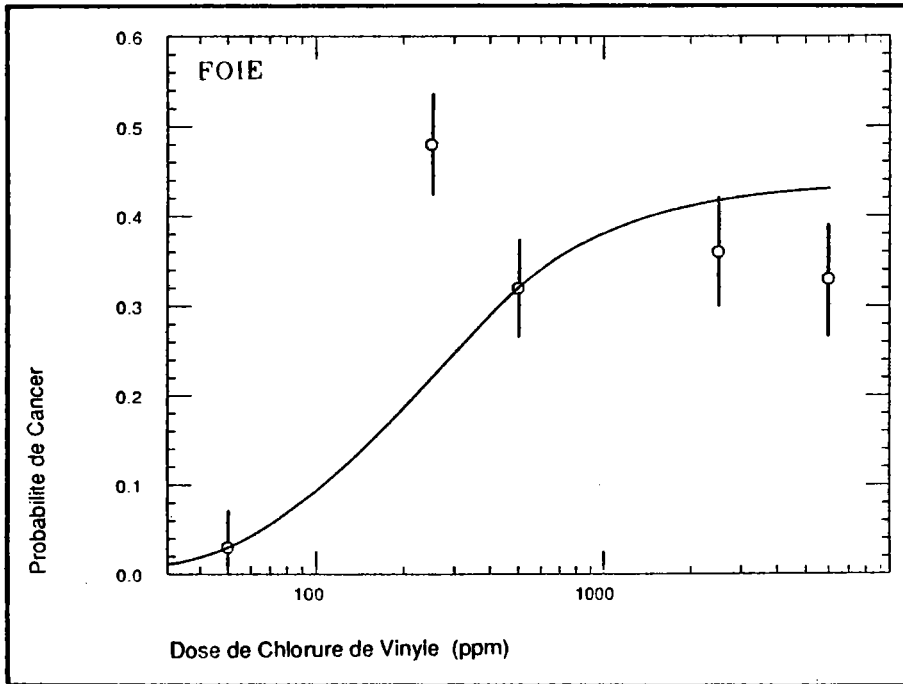


Figure 22: Probabilité d'occurrence de cancers du foie chez des souris exposées au chlorure de vinyle gazeux, en fonction de la concentration d'exposition. La courbe en trait plein représente le résultat du calcul; les points correspondent aux incidences observées par Maltoni et al. (1981) (moyenne \pm intervalle de confiance à 60% estimé).

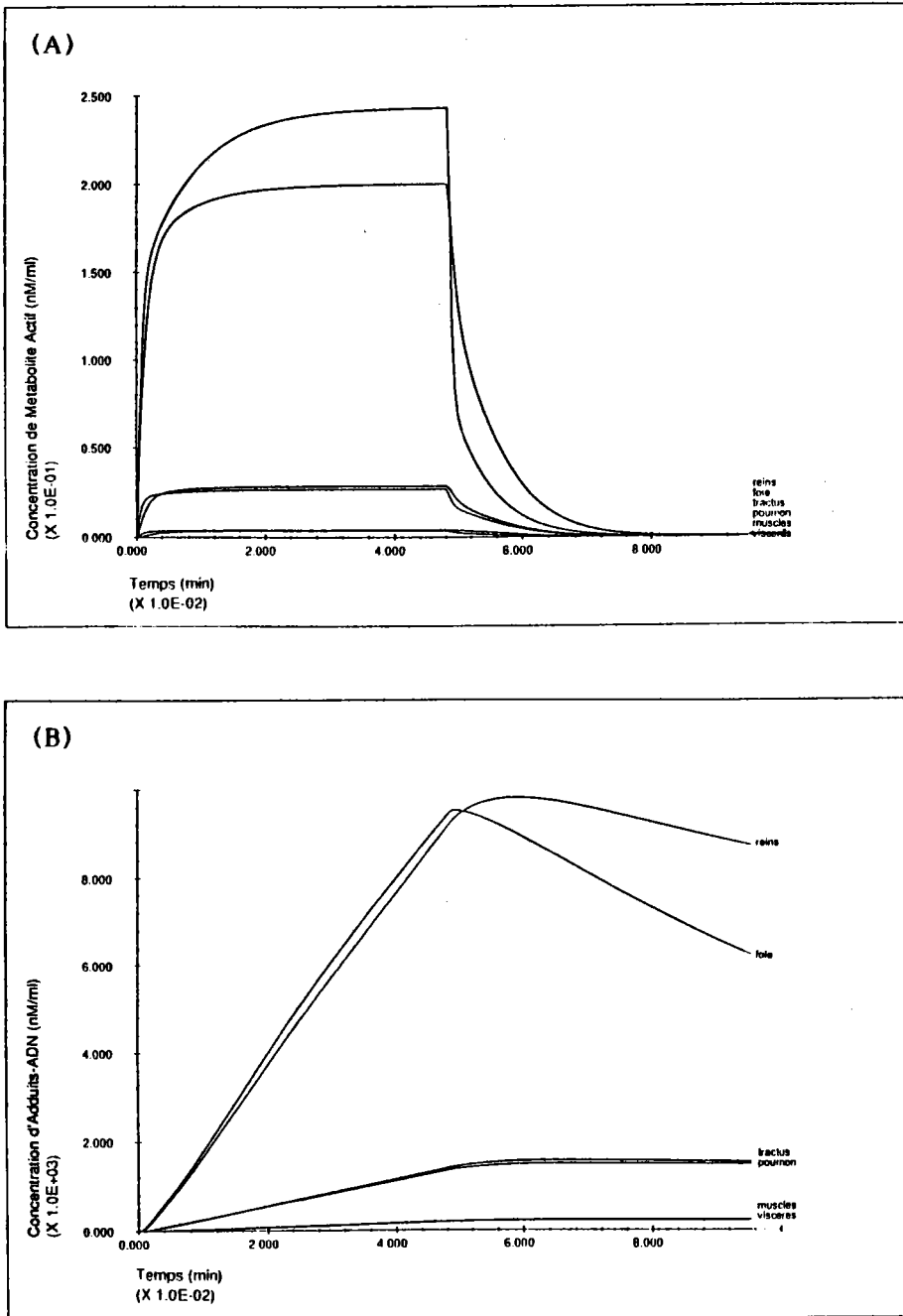


Figure 23: Evolution de la concentration calculée de métabolite actif du chlorure de vinyle (a), ou d'adduits-ADN (b), dans différents organes de l'humain pendant et après une exposition de 8 heures à 250 ppm de produit dans l'air.

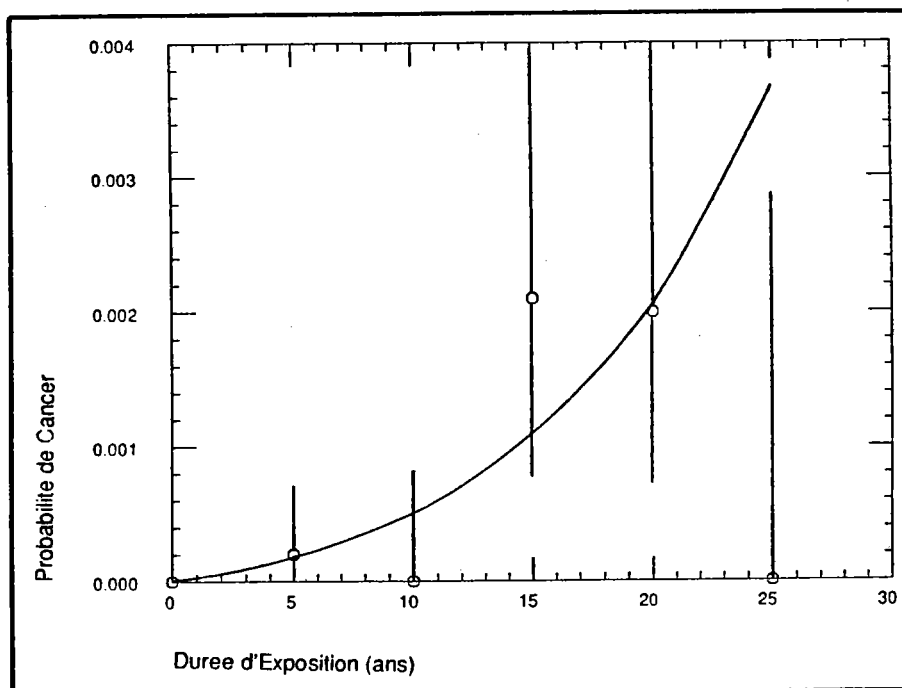


Figure 24: Probabilité d'occurrence d'angiosarcomes du foie chez des humains exposés au chlorure de vinyle (250 ppm dans l'air, 8 heures par jour, 5 jours par semaine), en fonction du nombre d'années d'exposition. La courbe en trait plein représente le résultat du calcul; les points correspondent aux données fournies par Gehring et al. (1979) (moyenne \pm intervalle de confiance à 60% estimé).

2. Simulations Monte-Carlo pour le Chlorure de Vinyle

Des simulations Monte-Carlo ont été effectuées afin de déterminer quelle incertitude affecte les concentrations d'adduits-ADN calculées chez l'homme. La Figure 25 montre la distribution cumulée de ces concentrations dans le foie, après équilibration sur le long terme, pour une exposition à 250 ppm de chlorure de vinyle dans l'air, 8 heures par jour, 5 jours par semaine. Cent simulations ont été réalisées. Il est possible de déterminer sur ce graphique quelles concentrations d'adduits-ADN sont dépassées avec une probabilité donnée. La distribution s'étend sur environ deux ordres de magnitude.

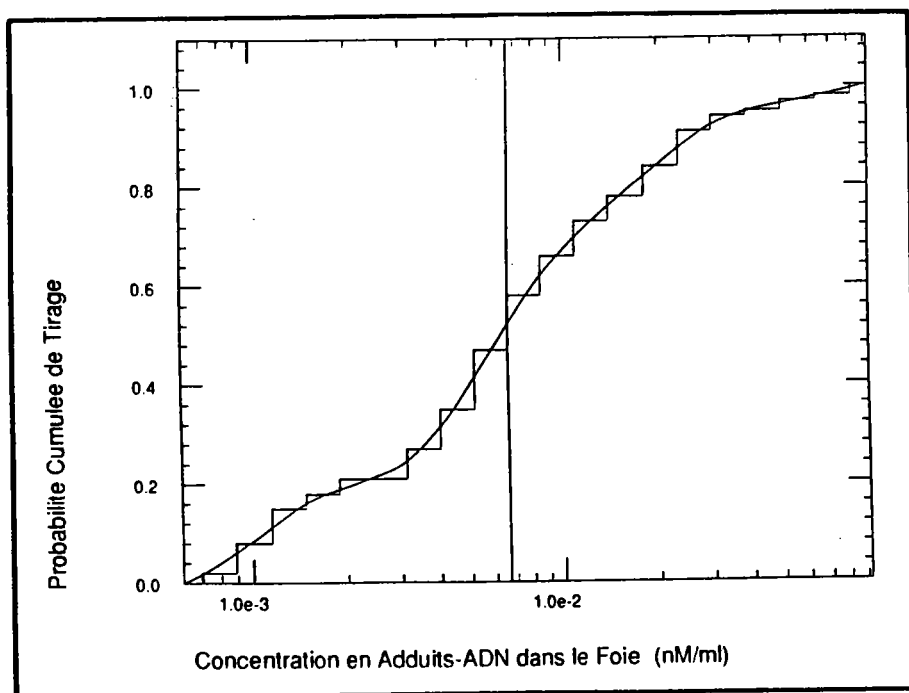


Figure 25: Distribution cumulée des concentrations d'adduits-ADN formés dans le foie humain pour une exposition à 250 ppm de chlorure de vinyle dans l'air, 8 heures par jour, 5 jours par semaine. Le trait central correspond à la concentration calculée à l'aide des valeurs médianes des paramètres.

3. Analyse de Sensibilité du Modèle

Le Tableau 8 donne les corrélations obtenues lors des simulations Monte-Carlo, entre la concentration d'adduits-ADN du foie et les 15 paramètres du modèle les plus importants. Les Figures 26 et 27 montrent ces corrélations pour les 4 plus importants (constante de fixation à l'ADN, vitesse maximale et constante d'affinité de la détoxification, constante de fixation aux protéines).

Tableau 8: Coefficients de corrélation entre le résultat calculé du modèle (concentration d'adduits-ADN dans le foie) et ses paramètres.

Paramètres	Coefficient de Corrélation
Cte de fixation à l'ADN	0,8142
Vmax de détoxification (foie)	-0,4565
Km de détoxification (foie)	0,2522
Cte de fixation aux protéines	-0,2299
Vmax d'activation (foie)	0,1836
Flux sanguin pulmonaire	0,1675
Volume du poumon	-0,1576
Coefficient de partage poumon/air	0,1215
Volume de sang artériel	0,1083
Volume du foie	-0,1076
Ventilation alvéolaire	0,0948
Km d'activation (foie)	-0,0716
Flux sanguin des graisses	-0,0537
Volume d'air alvéolaire	0,0528
Coefficient de partage foie/sang	0,0348

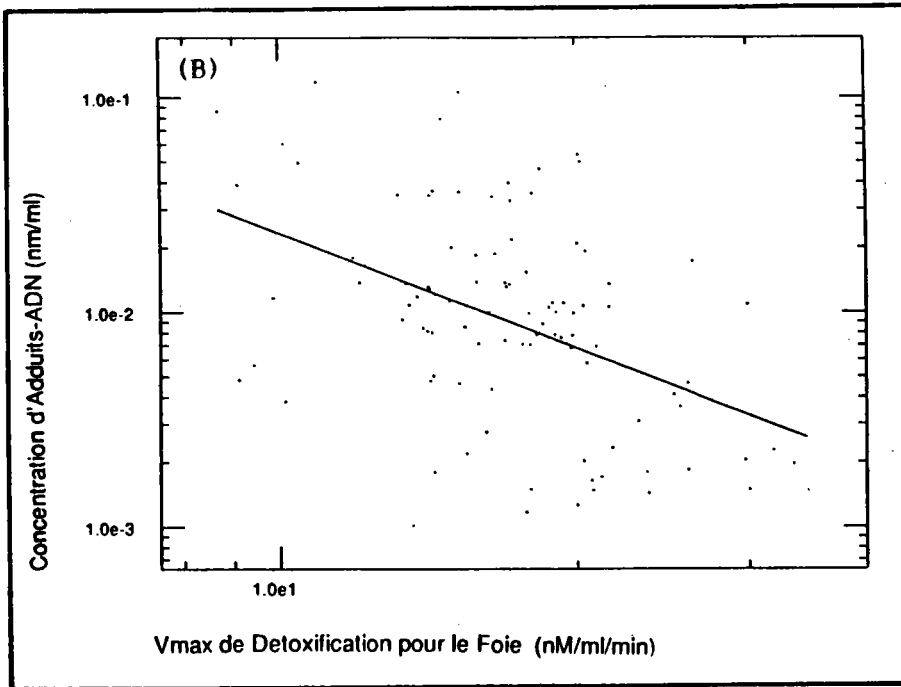
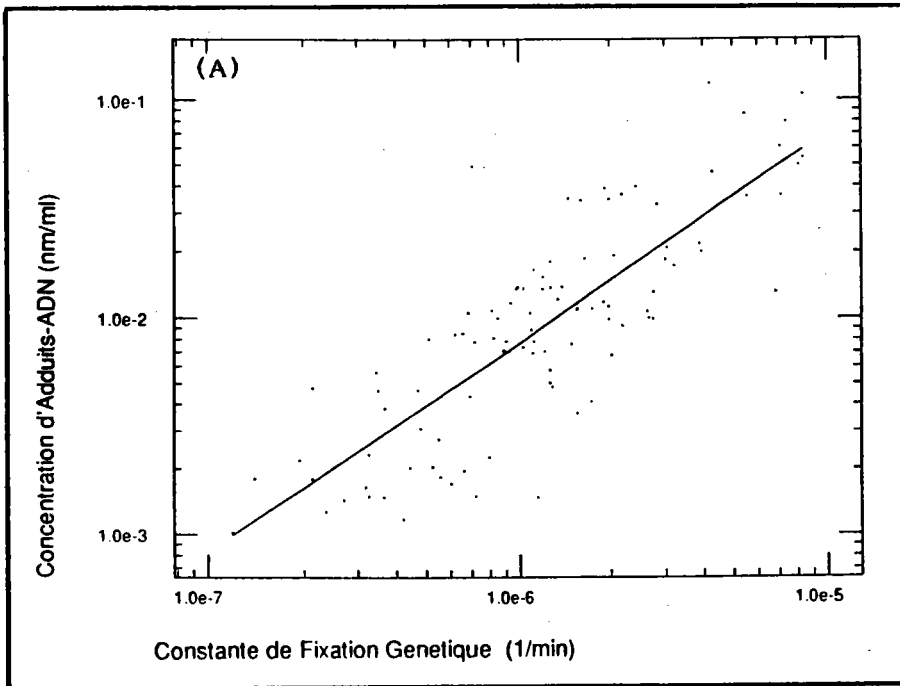


Figure 26: Corrélations entre concentrations d'adduits-ADN formés dans le foie humain et constante de fixation à l'ADN (a) ou vitesse maximale de détoxification (b). Exposition simulée: 250 ppm de chlorure de vinyle dans l'air, 8 heures par jour, 5 jours par semaine.

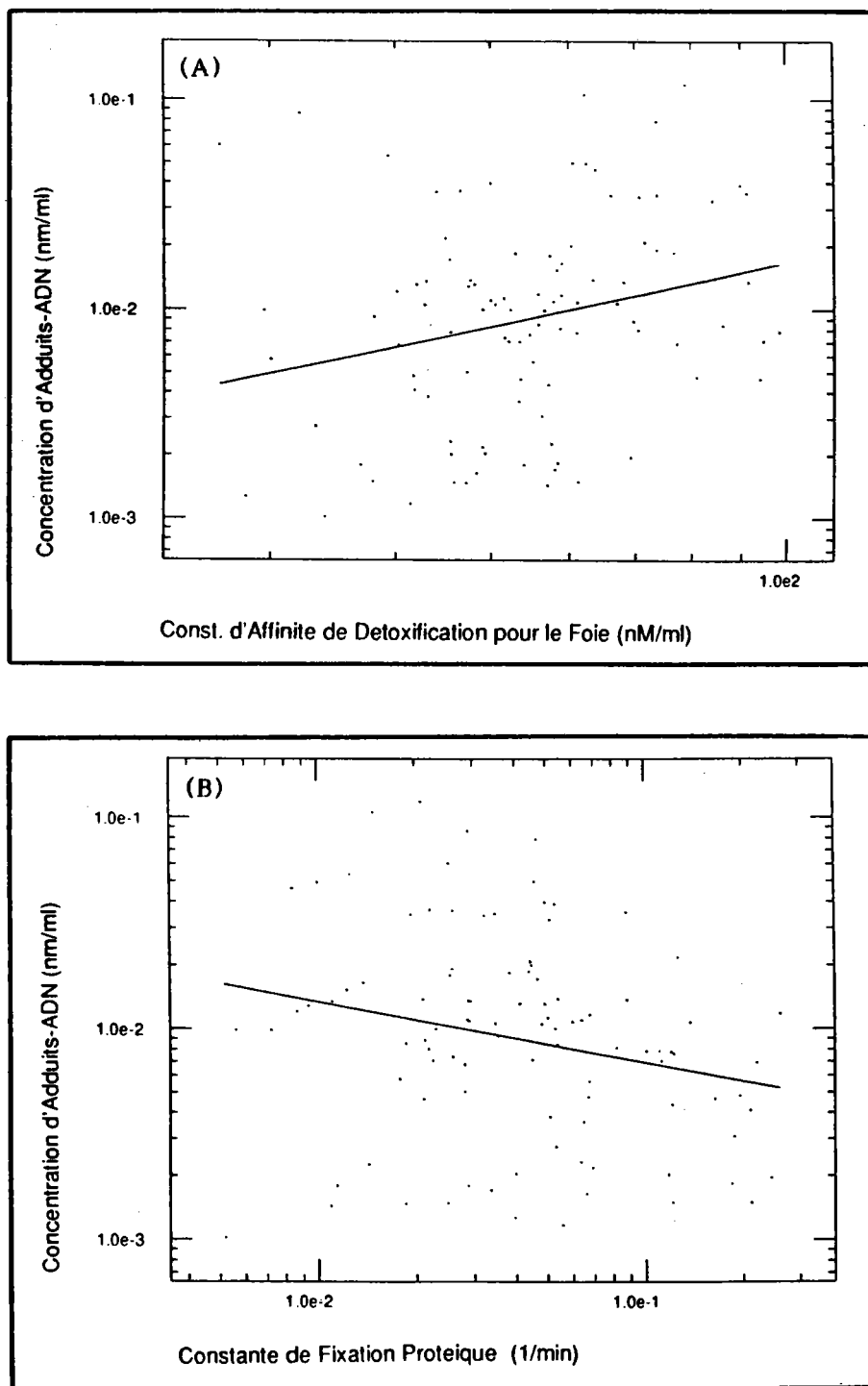


Figure 27: Corrélations entre concentrations d'adduits-ADN formés dans le foie humain et constante d'affinité de la détoxification (a) ou constante de fixation aux protéines (b). Exposition simulée: 250 ppm de chlorure de vinyle dans l'air, 8 heures par jour, 5 jours par semaine.

4. Contaminants des Eaux

Les simulations précédentes nous ont permis d'ajuster les paramètres du modèle pour le chlorure de vinyle. Des modifications spécifiques ont été apportées dans le cas des contaminants volatils et non-volatils des eaux afin de tenir compte de leurs propriétés physiques et toxicologiques différentes. Ces modifications sont décrites dans les deux sections suivantes.

4.1. Contaminants Volatils des Eaux

Nous avons considéré la classe des contaminants volatils des eaux comme homogène. En reprenant la liste des contaminants indiquée par Cothern (1986) (Tableau 4) nous avons déterminé les caractéristiques moyennes de ces composés. Leur poids moléculaire moyen est environ de 112. Le coefficient de partage sang/gaz moyen est de 4,6 (d'après les données de Fiserova-Bergerova et al., 1984): la constante d'équilibre entre air alvéolaire et poumon devient donc 0,217). L'administration se faisant par voie orale, il faut fixer une valeur au flux de la lumière intestinale vers les tissus du tractus gastro-intestinal. Nous lui avons donné, par hypothèse, la valeur de 27,7, telle qu'en deux heures 98% des produits sont absorbés. Les autres paramètres (en particulier ceux du métabolisme) n'ont pas été modifiés par rapport au chlorure de vinyle. Les modifications apportées sont résumées dans le Tableau 9.

L'ensemble formé par les micropolluants volatils a été considéré comme équivalent au chlorure de vinyle (ce produit est lui-même un représentant typique de ce groupe: faible poids moléculaire, caractère lipophile, chloré, cancérigène indirect).

Afin de couvrir l'étendue des concentrations rencontrées dans les réseaux d'alimentation (Cothern, 1986), nous avons simulé l'ingestion d'eau de boisson à 4,5 µg/l, 45 µg/l et 720 µg/l de micropolluants volatils totaux. Il a été considéré qu'un humain de 70 Kg consommait en moyenne 2 litres d'eau par jour, en 3 prises (espacées respectivement de 5 et 7 heures) tout au long de sa vie.

Tableau 9: Paramètres spécifiques des contaminants volatils des eaux.

Paramètres	Espèces		
	souris	rat	humain
Coefficients de partage poumon/air	0,217	0,217	0,217
Flux d'absorption intestinale	27,7	27,7	27,7

Unités: Flux en ml/min.

La Figure 28 montre les cinétiques de distribution des produits parents et de formation des adduits-ADN dans différents compartiments du modèle après une ingestion unique de 0,67 litre d'eau contenant 720 µg/l de micropolluants volatils. Pour les produits parents, un pic apparaît au bout de 10 minutes dans les différents compartiments (sauf les graisses où l'accumulation atteint un maximum en une heure environ). Les adduits-ADN se forment préférentiellement dans le foie, le tractus gastro-intestinal, puis le rein et les autres organes. Ce classement est modifié sur le long terme du fait des différences entre capacités de réparations des organes. Le passage au long terme est fait comme dans le cas exposé précédemment du chlorure de vinyle: on considère que les doses d'adduits-ADN formées sur un jour (et déterminées par les simulations précédentes) s'accumulent de jour en jour, le calcul ne tenant alors compte que de ces doses (considérées comme fixes) et de la vitesse de réparation enzymatique de l'organe considéré.

Des simulations Monte-Carlo ont été effectuées à chacune des concentrations étudiées afin de déterminer quelle incertitude affecte les concentrations d'adduits-ADN calculées. Les Figures 29a et 29b montrent les distributions cumulées de ces concentrations dans le tractus gastro-intestinal, après équilibration sur le long terme, dans le cas d'eaux à 4,5 µg/l et 720 µg/l de contaminants. Cent simulations ont été réalisées à chaque fois. Les distributions s'étendent toutes sur environ 3 ordres de magnitude. Il est possible de déterminer sur ces graphiques quelles concentrations d'adduits-ADN seront dépassées avec une probabilité donnée. La valeur à 50% est proche de la valeur calculée à l'aide des médianes des paramètres.

Il est possible de porter sur un graphique, pour chaque organe, la relation entre concentration de micropolluants volatils dans l'eau et concentration

d'adduits-ADN obtenue après équilibration sur le long terme, avec les bornes ayant 1, 10, 20, 50, 80, 90 et 99% de chances d'être dépassées. C'est ce qui a été fait pour le tractus gastro-intestinal sur la Figure 30. On constate qu'aux concentrations étudiées, la relation entre exposition et dommage génétique est linéaire, tant pour les valeurs centrales que pour les bornes (qui délimitent les intervalles de confiance à 98, 80 et 60%). Ceci est vrai pour les autres organes.

En prenant pour base d'estimation de la variabilité de la dose effective les distributions cumulées de concentrations en adduits-ADN, et en utilisant le modèle multi-étape linéarisé présenté précédemment, il est possible de simuler de la même façon la dispersion des risques de cancer autour des valeurs centrales pour les différentes expositions dans les différents organes. Le résultat de ces calculs est présenté sur les Figures 31 à 33. Le classement des organes selon l'ordre de risque croissant est le suivant: peau, viscères, poumon, foie, rein, puis tractus gastro-intestinal. On constate que la relation entre risque de cancer et concentration en contaminants volatils des eaux est linéaire aux valeurs étudiées. Cette linéarité n'est pas due à l'utilisation du modèle simplifié, puisqu'elle se manifeste également dans le cas des valeurs centrales calculées à aide du modèle complet. L'incertitude associée au calcul s'étend au total sur 3 à 4 ordres de magnitude, de façon symétrique. Selon les organes et les doses, les risques absolus moyens, varient de $2 \cdot 10^{-9}$ (peau, faible dose: 4,5 $\mu\text{g/l}$), jusqu'à 10^{-4} (tractus gastro-intestinal, forte dose: 720 $\mu\text{g/l}$). Pour les mêmes organes et les mêmes doses, les limites à 99% (donc dépassées dans seulement 1% des cas), s'établissent à $5 \cdot 10^{-6}$ et $3 \cdot 10^{-3}$, respectivement. Les limites à 1% sont égales à $5 \cdot 10^{-10}$ et $3 \cdot 10^{-6}$, respectivement.

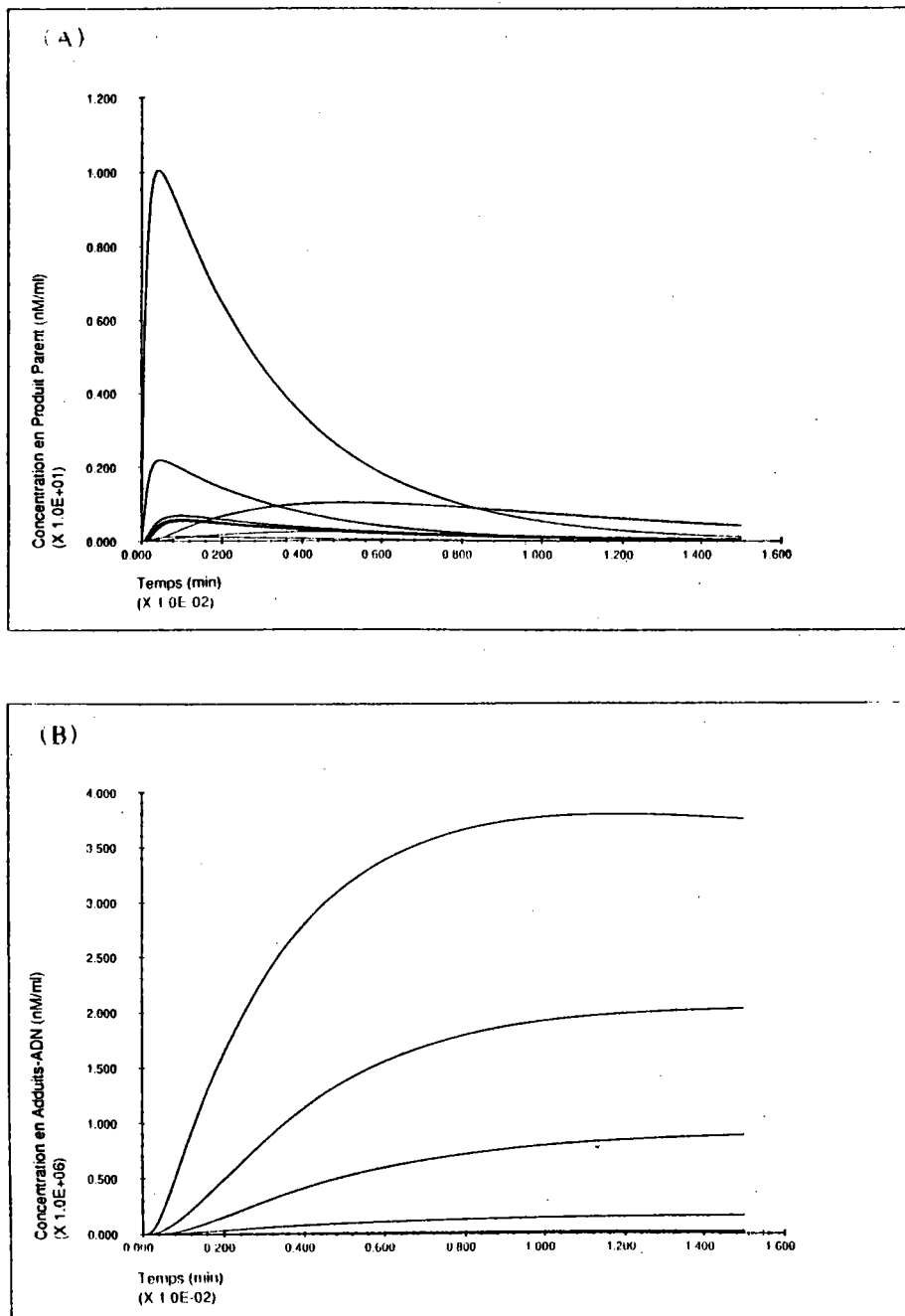


Figure 28: Evolution des concentrations de contaminants volatils (a) et d'adduits-ADN (b) chez l'humain après ingestion de 0,67 l d'eau contenant 720 µg/l de ces contaminants. En (a) les deux pics les plus importants correspondent aux tractus gastro-intestinal puis au foie, en (b) les adduits se forment en majorité dans le foie, puis le tractus gastro-intestinal, le rein, le poumon, les viscères et les muscles.

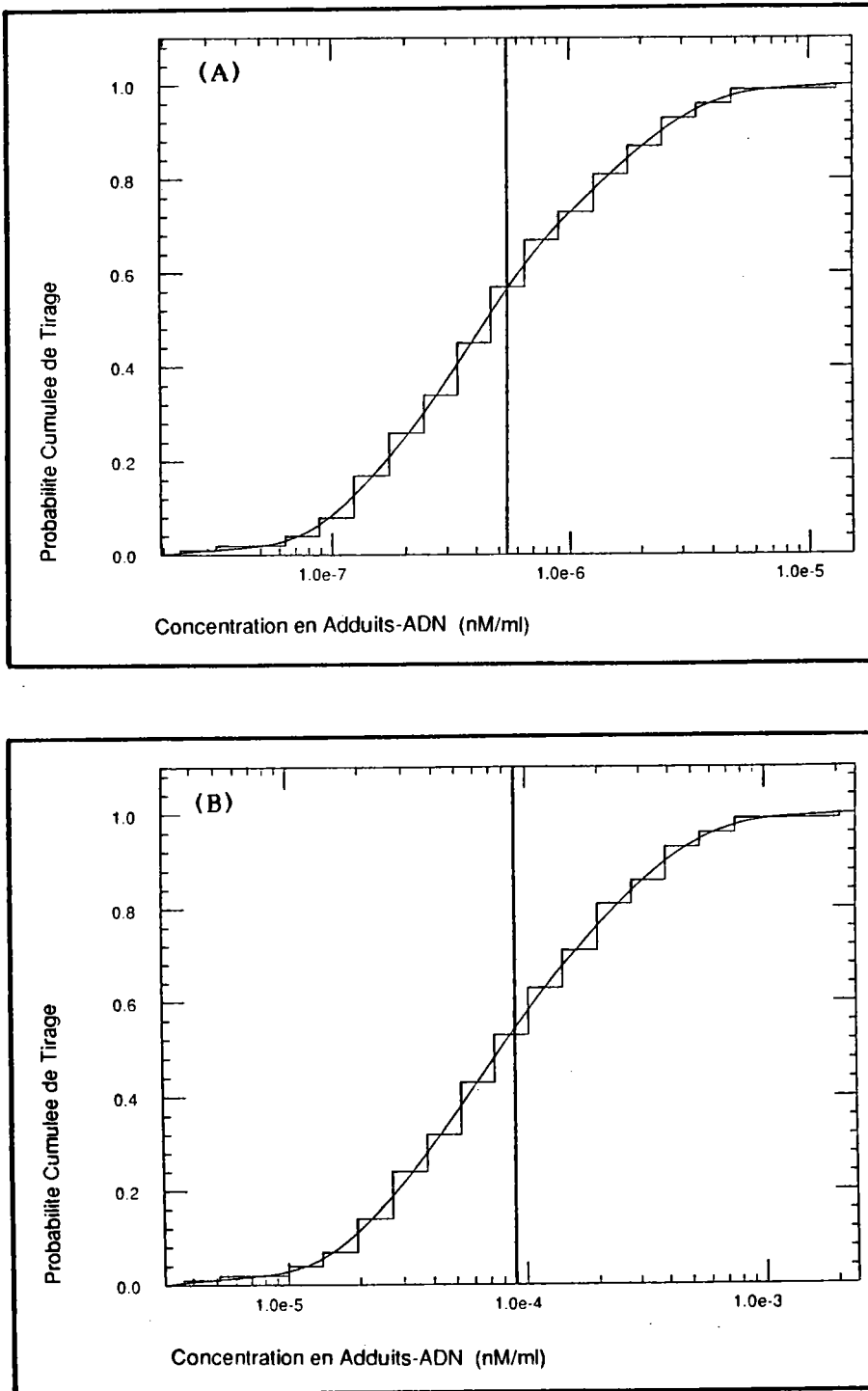


Figure 29: Distribution cumulée des concentrations d'adduits-ADN formés dans le tractus gastro-intestinal humain, pour une ingestion quotidienne de 2 l d'eau contenant 4,5 µg/l (a) ou 720 µg/l (b) de contaminants volatils.

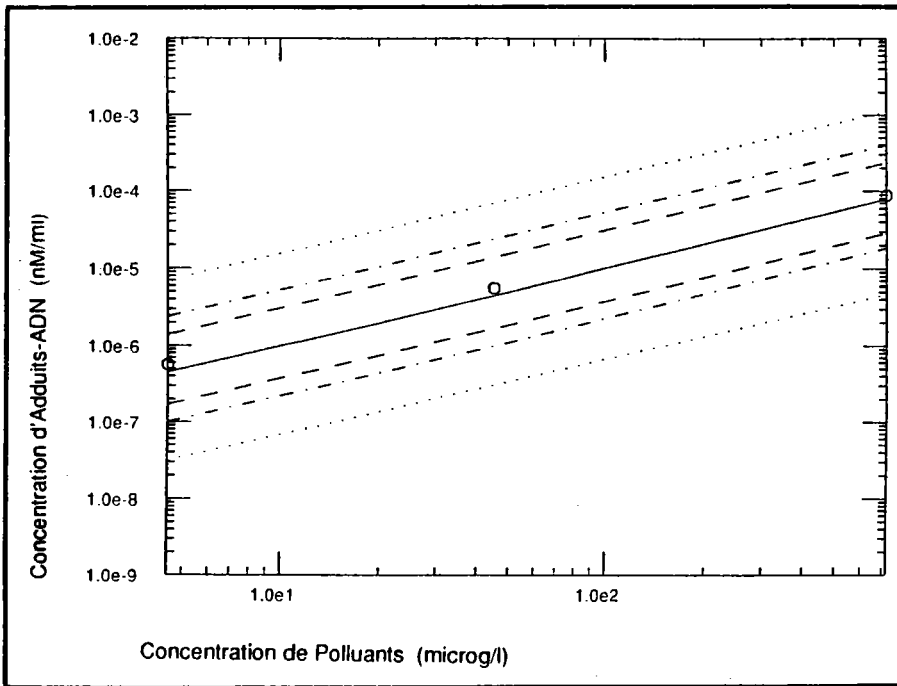


Figure 30: Relation entre concentration de contaminants volatils des eaux et concentration d'adduits-ADN formés dans le tractus gastro-intestinal, pour un humain consommant 2 l d'eau par jour. Les points correspondent aux valeurs calculées à l'aide des médianes des paramètres, les traits encadrent successivement les intervalles de confiance à 98, 80 et 60%.

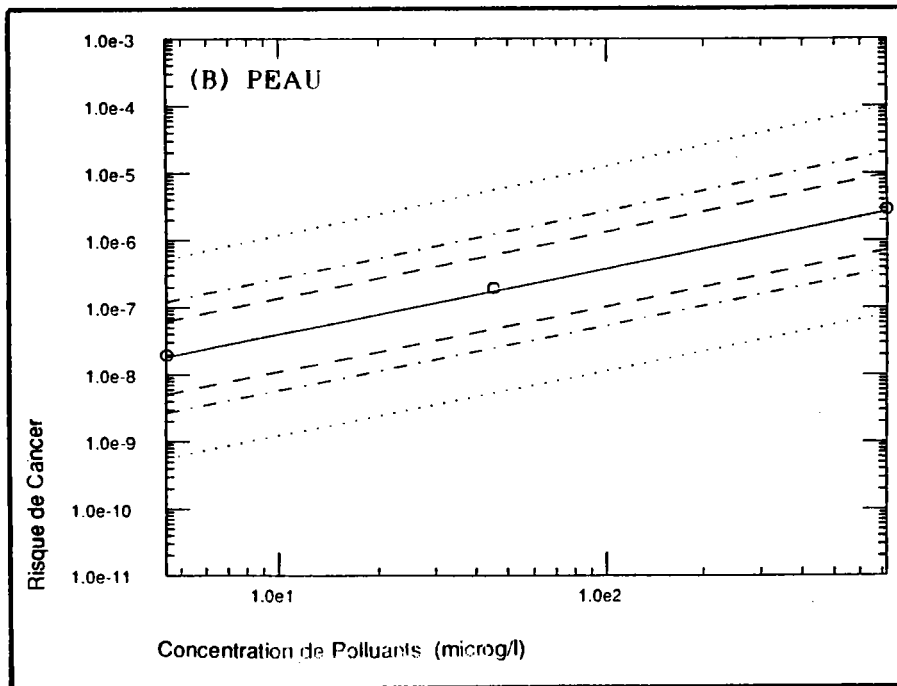
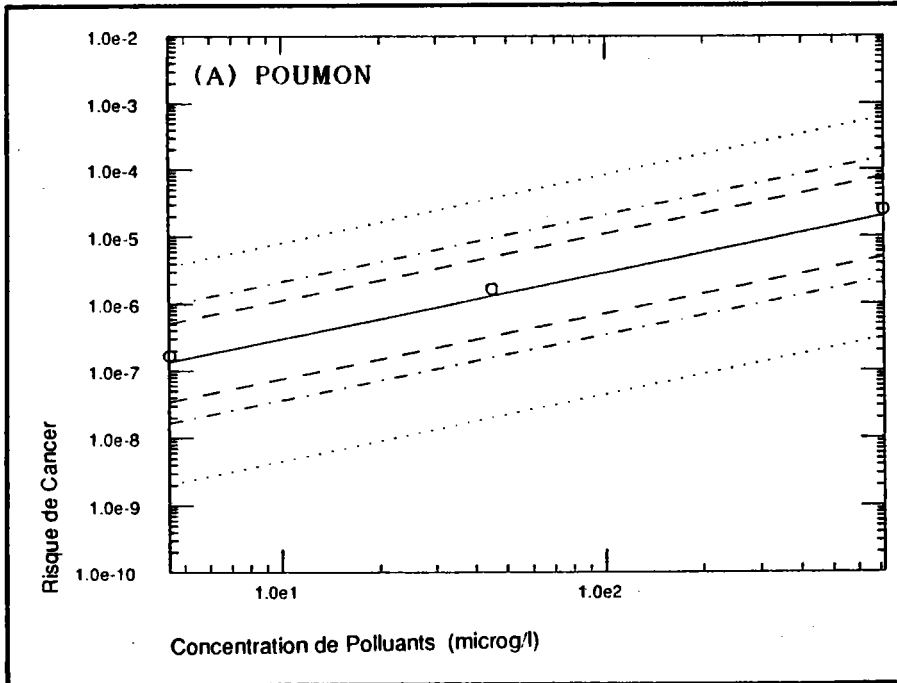


Figure 31: Relation entre concentration de contaminants volatils des eaux et risque de cancer du poumon (a) ou de la peau (b), pour un humain consommant 2 l d'eau par jour. Les points correspondent aux valeurs calculées à l'aide des médianes des paramètres, les traits encadrent successivement les intervalles de confiance à 98, 80 et 60%.

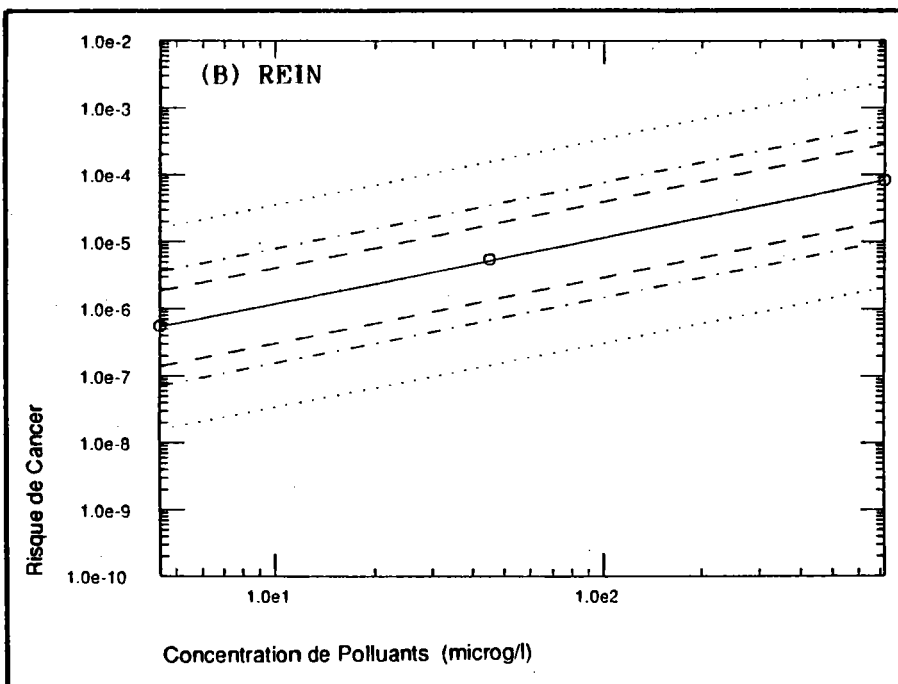
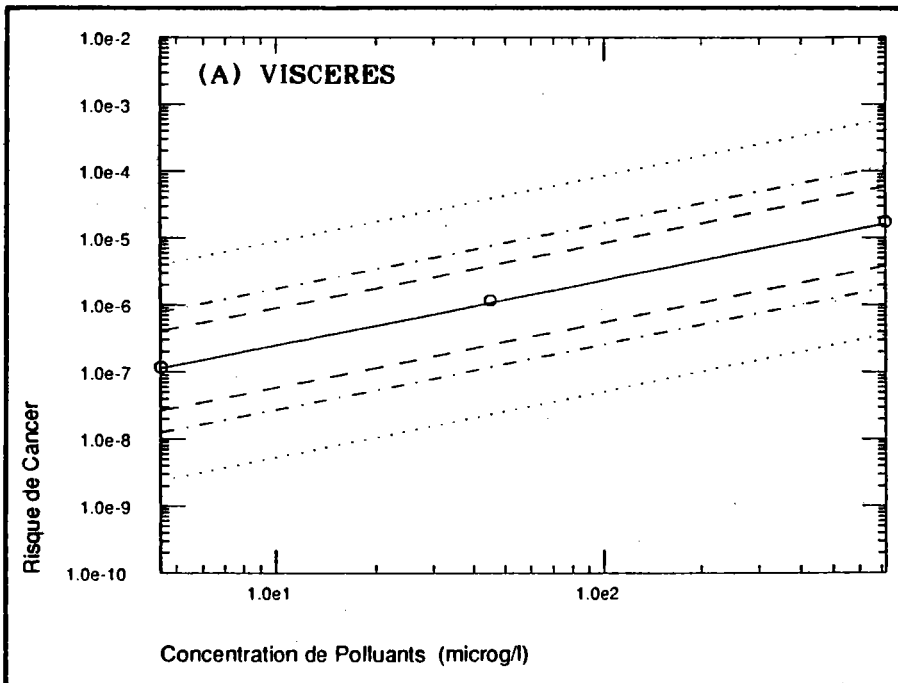


Figure 32: Relation entre concentration de contaminants volatils des eaux et risque de cancer des viscères (a) ou du rein (b), pour un humain consommant 2 l d'eau par jour. Les points correspondent aux valeurs calculées à l'aide des médianes des paramètres, les traits encadrent successivement les intervalles de confiance à 98, 80 et 60%.

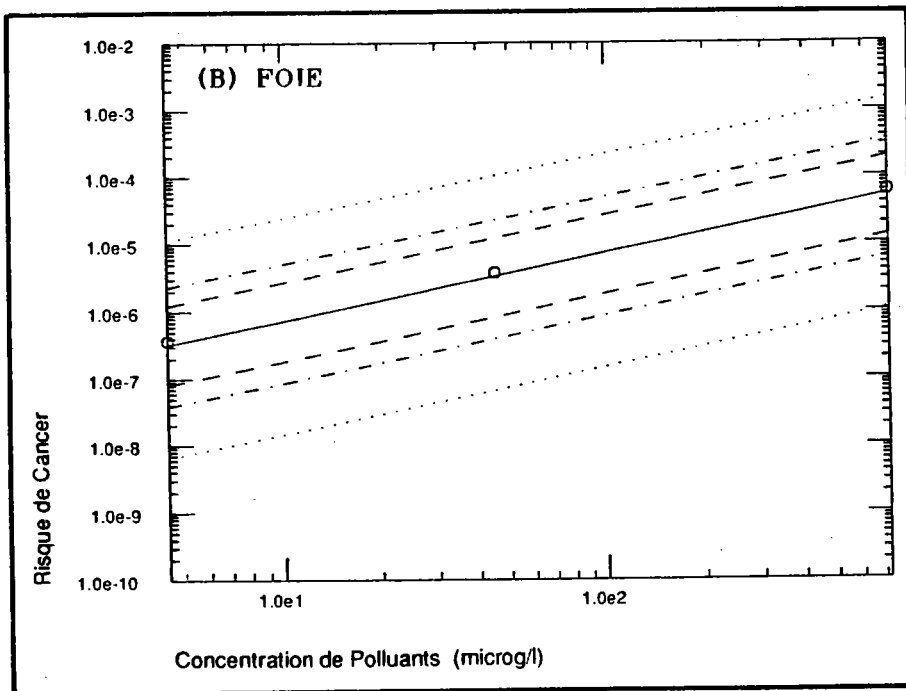
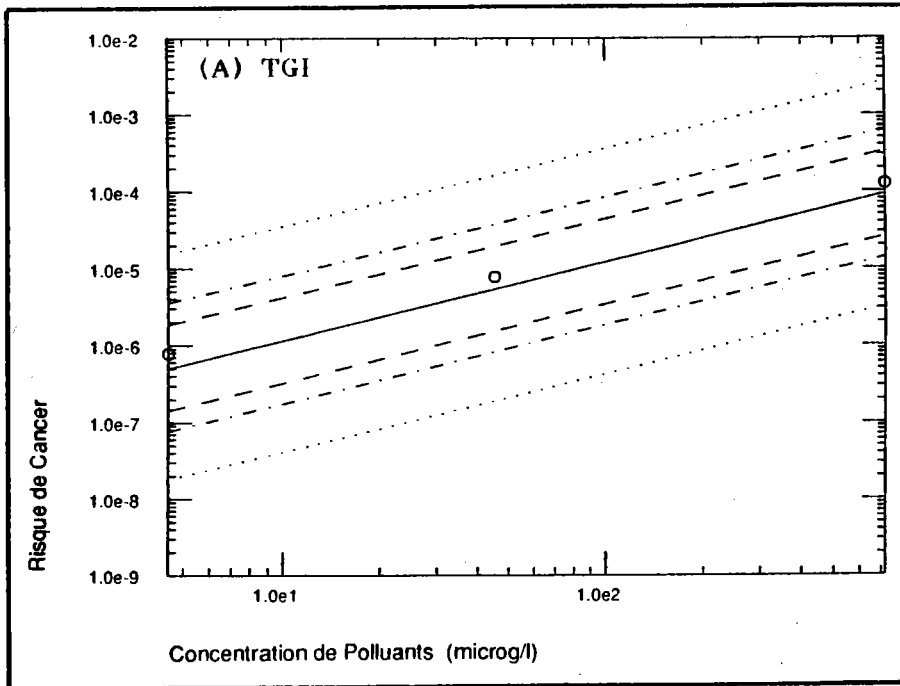


Figure 33: Relation entre concentration de contaminants volatils des eaux et risque de cancer du tractus gastro-intestinal (a) ou du foie (b), pour un humain consommant 2 l d'eau par jour. Les points correspondent aux valeurs calculées à l'aide des médianes des paramètres, les traits encadrent successivement les intervalles de confiance à 98, 80 et 60%.

4.2. Contaminants Non-Volatils des Eaux

Cette classe a également considérée comme homogène et essentiellement caractérisée par son pouvoir mutagène. Le poids moléculaire des mutagènes identifiés dans les solutions humiques chlorées ou les effluents de papeteries ne dépasse pas 1000, leur poids moléculaire moyen a été fixé à 300. Leur coefficient de partage octanol/eau moyen peut être fixé à 1000 environ (Kringstad et al., 1984). Les coefficients de partage entre les différents compartiments ont été déterminés en tenant compte de la teneur lipidique des organes correspondants (selon Long, 1961). Ainsi, pour le partage entre sang (0,6% de lipides, le reste équivalent à un compartiment aqueux, concentration C_s) et les graisses (70% de lipides, concentration C_g), le calcul est le suivant:

$$C_g = 0,7 \cdot 1000 \cdot C_{\text{eau}} + 0,3 \cdot C_{\text{eau}}$$

$$C_s = 0,006 \cdot 1000 \cdot C_{\text{eau}} + 0,994 \cdot C_{\text{eau}}$$

$$\text{donc: } C_g \approx 0,7 \cdot 1000 \cdot C_s / 7 + 0,3 \cdot C_s / 7$$

$$\text{et } C_g / C_s \approx 100$$

Les valeurs du coefficient de partage entre organes et sang ont donc été fixées à:

- 8,7 pour le poumon (6% de lipides)
- 8,7 pour les viscères (6% de lipides)
- 10 pour les muscles (7% de lipides)
- 100 pour les graisses (70% de lipides)
- 7,7 pour le rein (5,3% de lipides)
- 8,7 pour le tractus g.i. (6% de lipides)
- 8,7 pour le foie (6% de lipides)

La constante d'absorption intestinale a été fixée à 27,71 comme pour les composés volatils (absorption de 98% de la dose ingérée en 2 heures). La possibilité d'exhaler les composés a été supprimée. Pour le métabolisme le passage par l'intermédiaire actif a été supprimé. Les mutagènes, actifs directement sont soit détoxifiés, soit fixés aux protéines ou à l'ADN. Les constantes de détoxification et de réparation des lésions ADN sont inchangées par rapport à celles du chlorure de vinyle. Par contre, les constantes de fixation aux protéines et à l'ADN ont été modifiées en proportion du pouvoir mutagène des micropolluants des eaux par rapport à celui de l'oxyde de

chloroéthylène (métabolite actif du chlorure de vinyle). Selon les expérimentations de Monarca et al. (1985) et Kool et al. (1985), les micropolluants extraits d'eaux de boissons peuvent induire, par μ Mole, l'apparition de 25 à 300 révertants chez *Salmonella typhimurium* (souche TA 100). Pour l'oxyde de chloroéthylène Malaveille et al. (1975) trouvent environ 250 révertants par μ Mole (sur souche TA 1530) en tenant compte de la cytotoxicité. Cependant, la souche TA 1530 est de 1 à 100 fois moins sensible que la souche TA 100 (Mac Cann et al., 1984). Il paraît raisonnable de considérer qu'en moyenne les mutagènes des eaux sont dix fois moins puissants que l'oxyde de chloroéthylène. Les constantes de fixation ont donc été divisées par dix pour ces produits. Le Tableau 10 reprend l'ensemble de ces modifications de paramètres.

Tableau 10: Paramètres spécifiques des contaminants non-volatils des eaux.

Paramètres	Espèces		
	souris	rat	humain
Coefficients de partage			
poumon/air	0	0	0
poumon/sang	8,7	8,7	8,7
viscères/sang	8,7	8,7	8,7
muscles et peau/sang	10	10	10
graisses/sang	100	100	100
rein/sang	7,7	7,7	7,7
tractus g.i./sang	8,7	8,7	8,7
foie/sang	8,7	8,7	8,7
Flux d'absorption intestinale	27,7	27,7	27,7
Ctes de fixation protéique	0,0035	0,0035	0,0035
Ctes de fixation à l'ADN	0,00000011	0,00000011	0,00000011

Unités: flux en ml/min, constantes de fixation en min^{-1} .

De façon à couvrir l'étendue des concentrations en produits non-volatils rencontrés dans les eaux, l'action de l'ingestion d'eau contenant 0,025, 0,25, 0,5, 1 et 2,5 mg/l de produits a été étudiée. La consommation d'eau a été maintenue à 2 litres par jour en moyenne ingérée en 3 prises.

Lors de la phase cinétique de distribution les différences entre organes sont plus accusées que dans le cas des contaminants volatils. La concentration

d'adduits-ADN est 10 fois plus forte dans le tractus gastro-intestinal que dans le foie, et 5 fois plus forte à ce niveau que dans les autres organes.

Des simulations Monte-Carlo ont été effectuées afin de déterminer l'incertitude sur les concentrations d'adduits-ADN calculées. Les Figures 34a et 34b donnent les distributions cumulées de ces concentrations dans le tractus gastro-intestinal, après équilibration sur le long terme, pour des concentrations de 0,25 mg/l et 2,5 mg/l de contaminants dans l'eau de boisson. Les distributions s'étendent sur environ 3 ordres de magnitude.

La relation entre concentration de micropolluants non-volatils dans l'eau et concentration d'adduits-ADN après équilibration sur le long terme a été représentée pour le tractus gastro-intestinal sur la Figure 35. Les bornes des intervalles de confiance à 98, 80 et 60%, obtenues à l'aide des distributions simulées, ont été indiquées sur les graphiques. On constate qu'aux concentrations étudiées la relation entre exposition et dommage génétique est linéaire.

Les Figures 36 à 38 présentent les résultats de la détermination des risques de cancer correspondants aux expositions précédentes. Les intervalles de confiance à 98, 80 et 60%, déterminés à l'aide du modèle linéarisé, sont présentés sur les mêmes figures. Les relations entre risque de cancer des différents organes et concentrations de micropolluants non-volatils sont linéaires aux valeurs étudiées. L'incertitude s'étend au total sur environ 3 à 4 ordres de magnitude, symétriquement. Le tractus gastro-intestinal est la principale cible de cancérisation prévue; selon la dose, le risque moyen va de $2 \cdot 10^{-6}$ à $2 \cdot 10^{-4}$. Les autres organes présentent tous des risques 10 à 100 fois moindres. Pour le tractus gastro-intestinal, les limites à 99% s'établissent à $4 \cdot 10^{-5}$ (pour 0,025 mg/l de contaminants), jusqu'à $4 \cdot 10^{-3}$ (pour 2,5 mg/l). Les limites à 1% sont respectivement de $5 \cdot 10^{-8}$ et $5 \cdot 10^{-6}$.

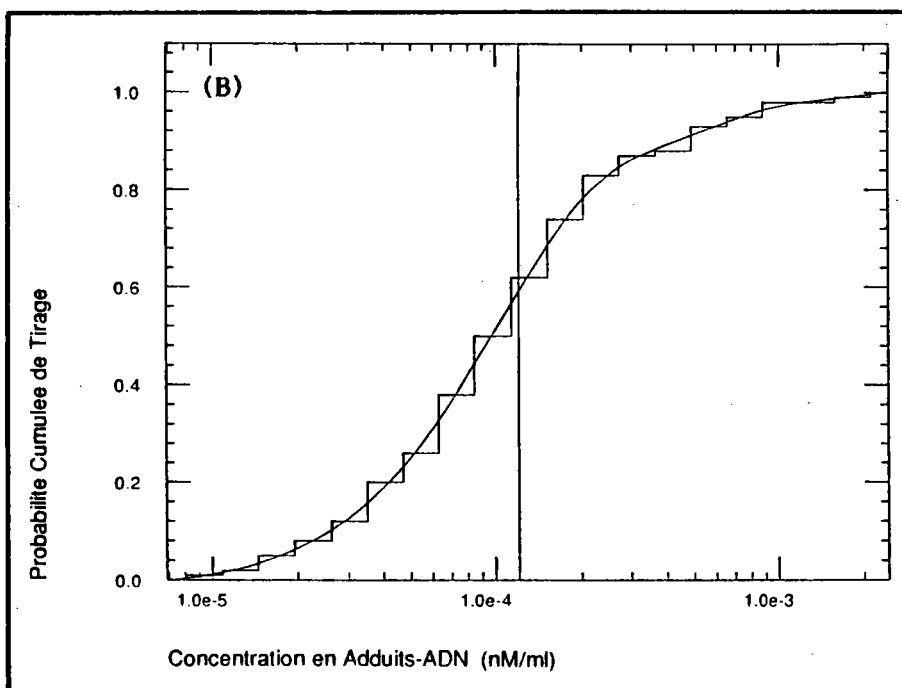
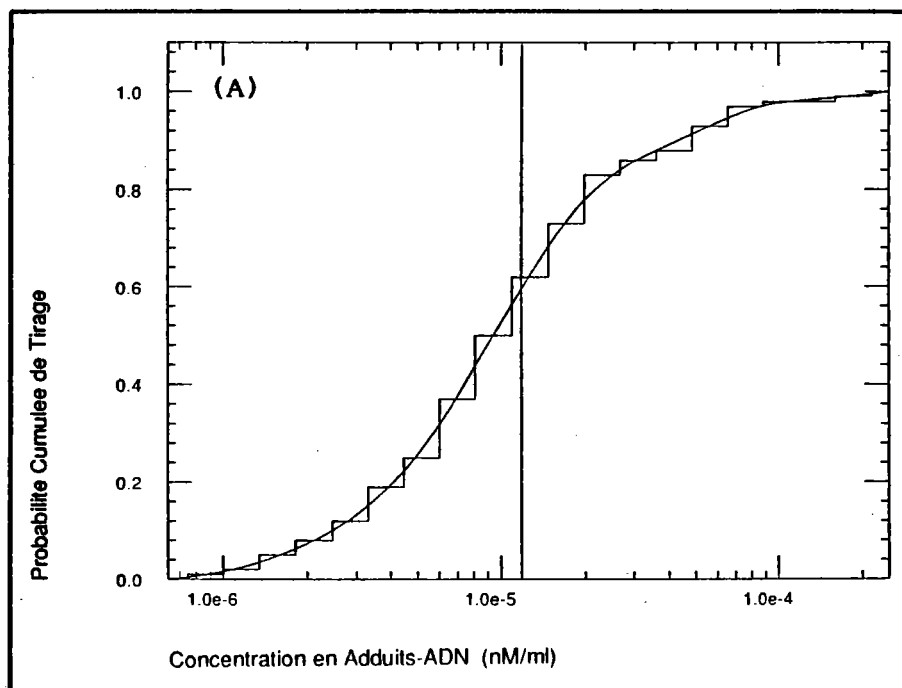


Figure 34: Distribution cumulée des concentrations d'adduits-ADN formés dans le tractus gastro-intestinal humain, pour une ingestion quotidienne de 2 l d'eau contenant 0,25 mg/l (a) ou 2,5 mg/l (b) de contaminants non-volatils.

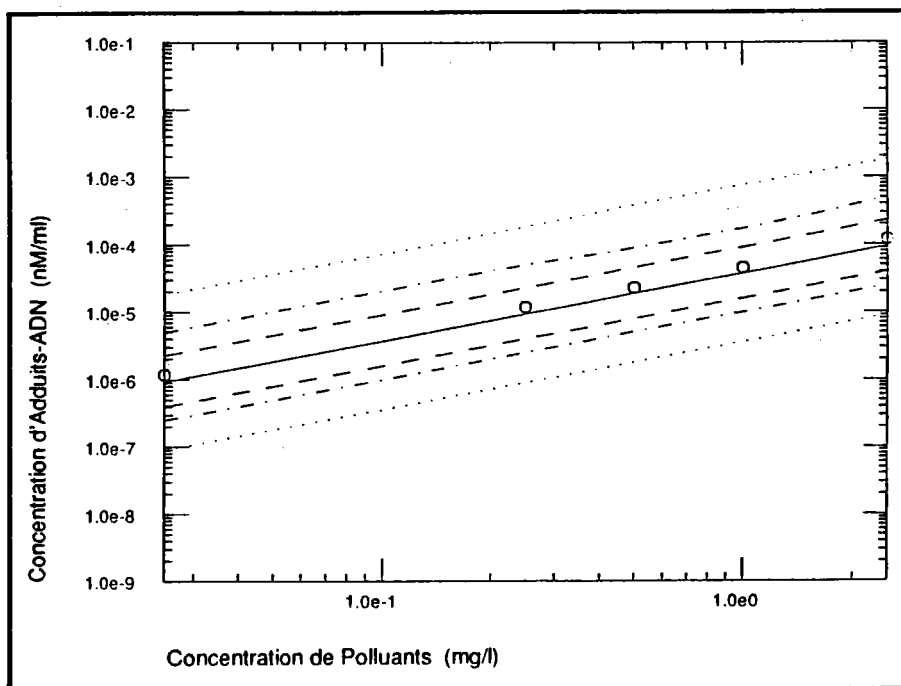


Figure 35: Relation entre concentration de contaminants non-volatils des eaux et concentration d'adduits-ADN formés dans le tractus gastro-intestinal, pour un humain consommant 2 l d'eau par jour. Les points correspondent aux valeurs calculées à l'aide des médianes des paramètres, les traits encadrent successivement les intervalles de confiance à 98, 80 et 60%.

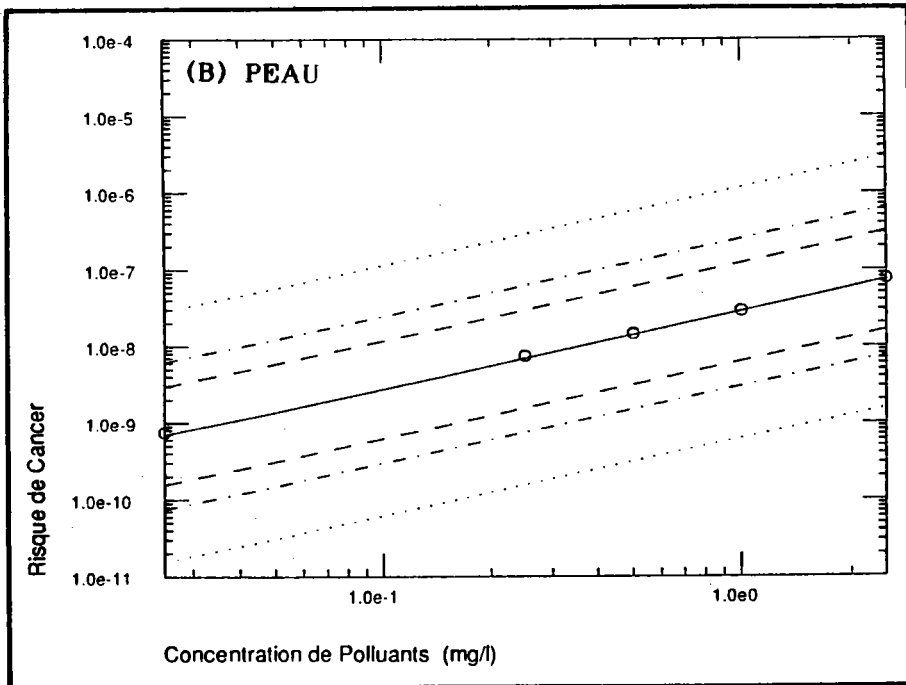
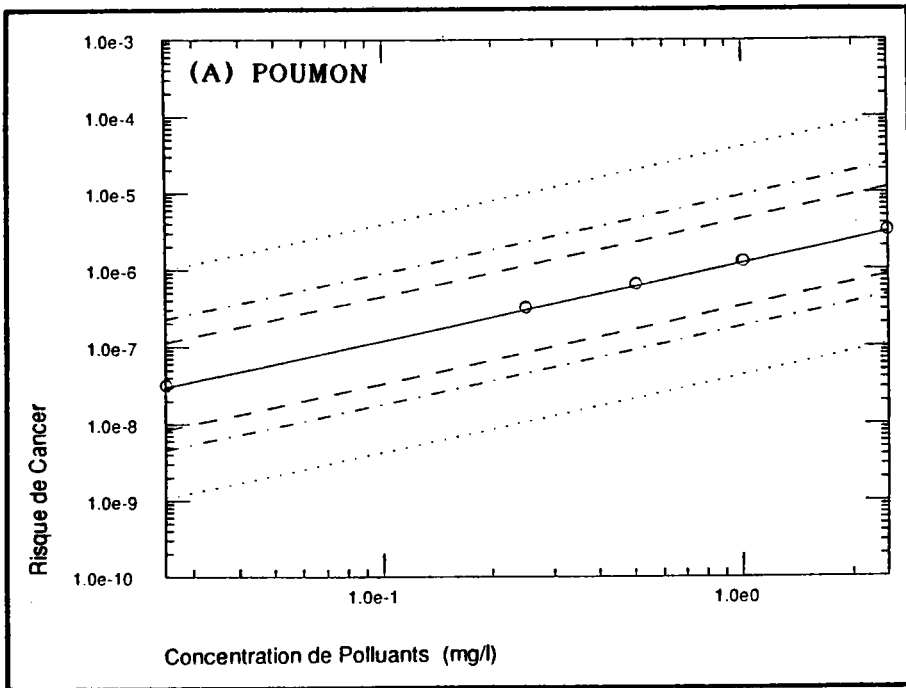


Figure 36: Relation entre concentration de contaminants non-volatils des eaux et risque de cancer du poumon (a) ou de la peau (b), pour un humain consommant 2 l d'eau par jour. Les points correspondent aux valeurs calculées à l'aide des médianes des paramètres, les traits encadrent successivement les intervalles de confiance à 98, 80 et 60%.

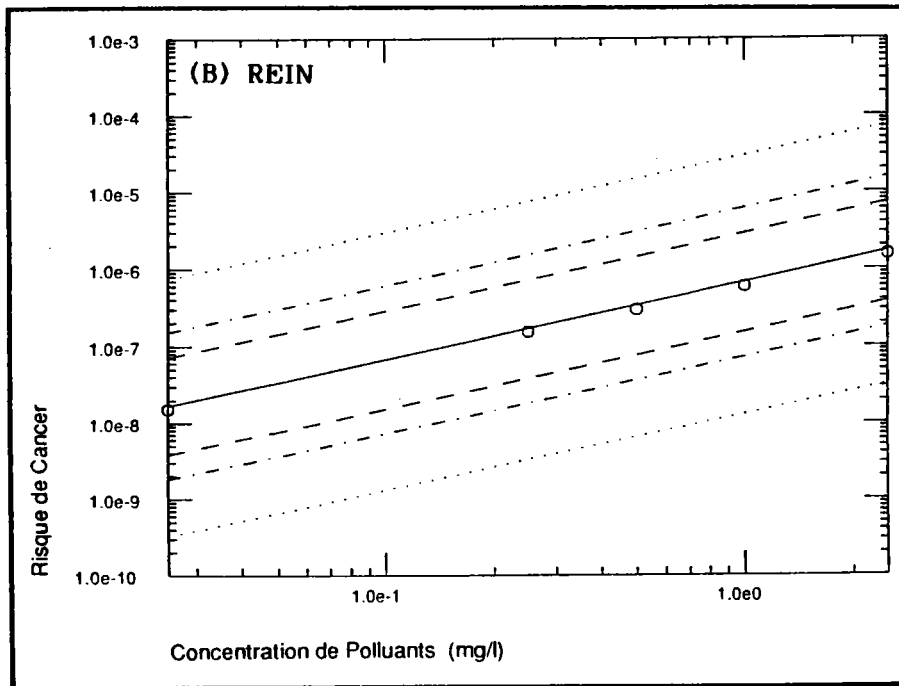
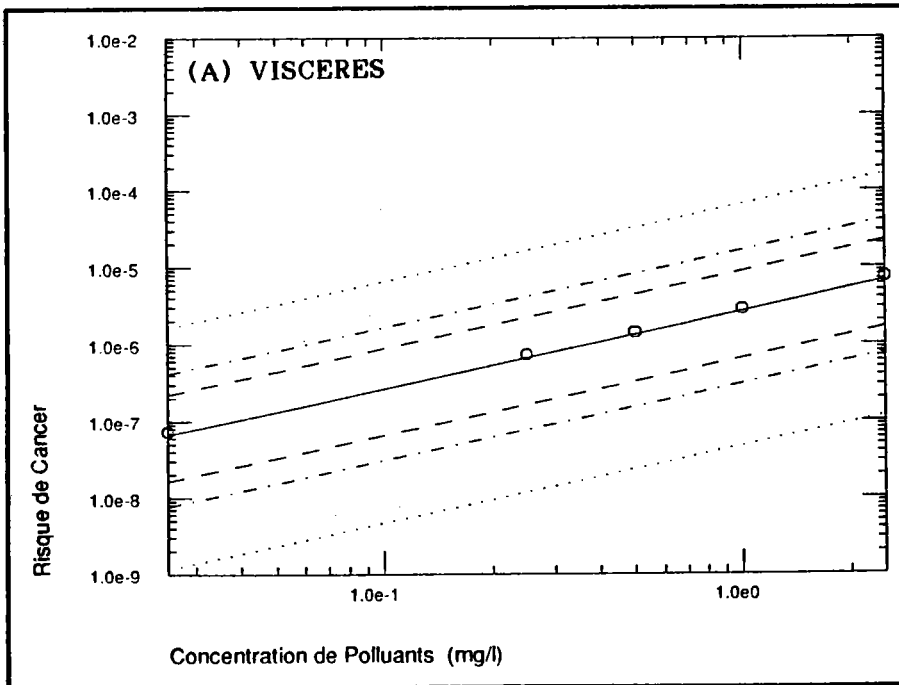


Figure 37: Relation entre concentration de contaminants non-volatils des eaux et risque de cancer des viscères (a) ou du rein (b), pour un humain consommant 2 l d'eau par jour. Les points correspondent aux valeurs calculées à l'aide des médianes des paramètres, les traits encadrent successivement les intervalles de confiance à 98, 80 et 60%.

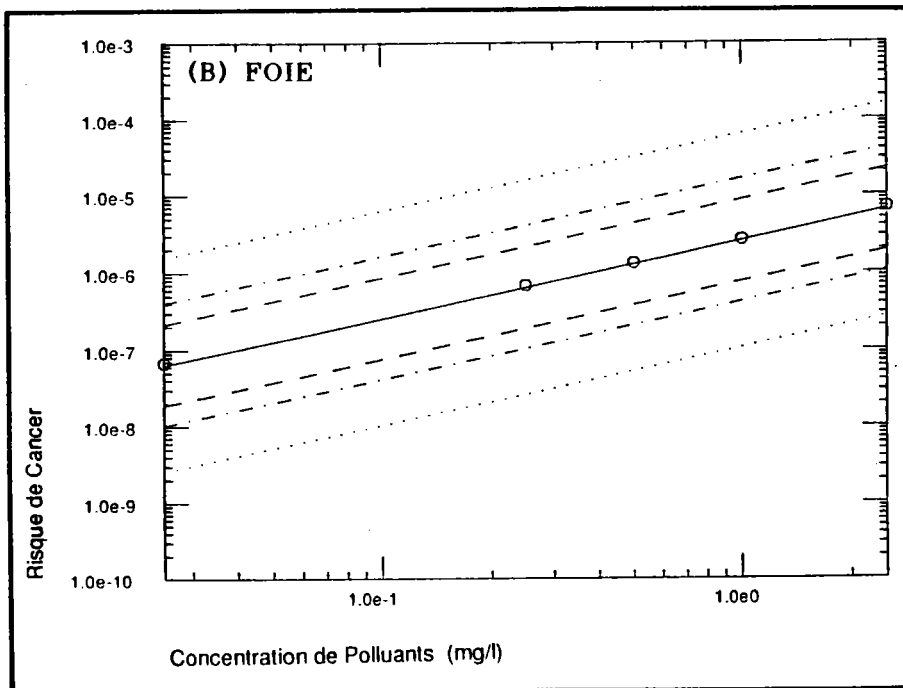
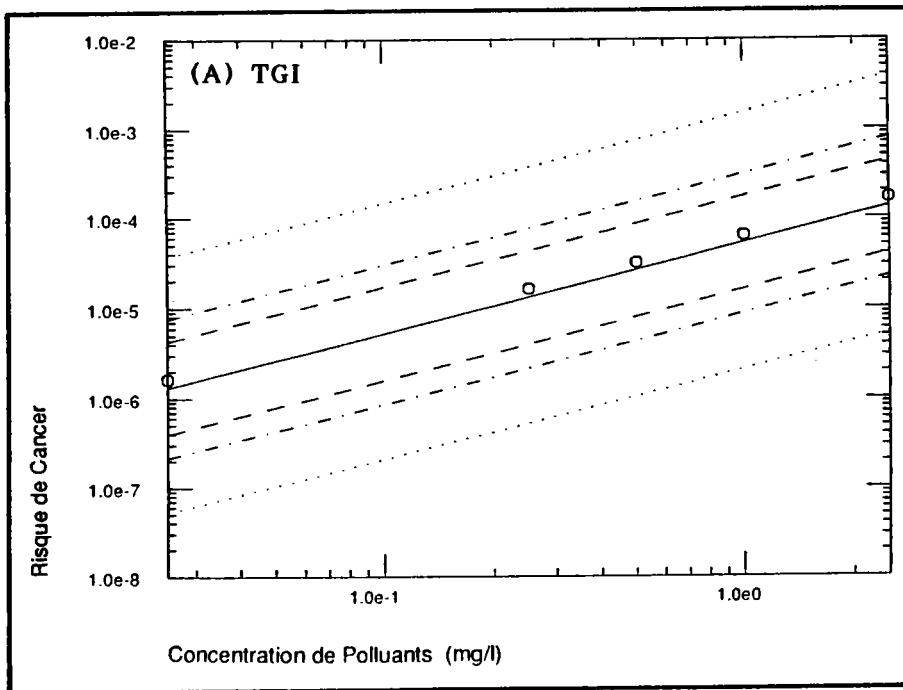


Figure 38: Relation entre concentration de contaminants non-volatils des eaux et risque de cancer du tractus gastro-intestinal (a) ou du foie (b), pour un humain consommant 2 l d'eau par jour. Les points correspondent aux valeurs calculées à l'aide des médianes des paramètres, les traits encadrent successivement les intervalles de confiance à 98, 80 et 60%.

DISCUSSION

Nous discuterons ici des principes qui ont guidé notre démarche, de la formulation du modèle, de l'ajustement de ses paramètres, de l'interprétation des simulations Monte-Carlo, de l'analyse de sensibilité, et finalement des prédictions de risques faites pour les eaux de boisson.

1. Principes de la Modélisation

Nous avons exposé les avantages d'une modélisation de la cancérogenèse (cf. Objectifs de la Modélisation dans la Revue Critique de la littérature). Nous soutenons qu'une telle modélisation est faisable et qu'elle est avantageuse pour la recherche. Faisable implique qu'il est possible de la mener à terme, ne serait-ce qu'au prix d'hypothèses, là où l'on aurait voulu des données, quitte à revenir sur les calculs ou les ajustements lorsque ces données existeront. Nous discuterons par la suite de quelques unes des hypothèses qu'il nous a fallu faire. Notons immédiatement, tout en lui faisant un sort, que la 'validation' d'un modèle (le lecteur aura pu s'étonner de ne pas voir une telle section dans le plan) n'est en fait que ce mouvement circulaire et jamais terminé qui va de la réalité vue sous un jour nouveau au modèle sans cesse retouché.

Mais, plus fondamentalement et sur un plan moral, dire cet exercice de modélisation faisable implique aussi sa légalité scientifique! Certains répugnent à la modélisation de phénomènes mal connus, sous prétexte que 'toutes les données nécessaires ne sont pas là'. Mais d'une part, 'toutes les données' ne seront jamais là, et d'autre part classer, analyser ces données requiert au moins un schéma conceptuel de la cancérogenèse. Collectionner les données pour le plaisir de les voir s'amasser, faire des publications, ou même faire vivre un laboratoire, est une activité pré-scientifique. Il est certain que tous les modèles n'ont pas besoin d'être mathématiques, mais lorsqu'un problème contient plus de 3 ou 4 variables en interaction il nous est impossible d'en dire quoi que ce soit sans l'aide des mathématiques. C'est bien sûr au prix d'une réduction à des schémas mécanistes, mais ces schémas ont montré leur efficacité en physique ou en chimie. Les biologistes n'aiment guère le quantitatif, sans doute parce qu'il leur échappe: les phénomènes biologiques sont en général beaucoup plus complexes et variables que ceux

des sciences physiques. Mais c'est peut-être là justement que le plus de progrès restent à faire (Garfinkel, 1984).

2. Formulation du Modèle

Il nous faut admettre deux faits contradictoires: i. le modèle est une large simplification de la réalité, ii. le modèle est presque trop complexe pour nos moyens de calcul et les données dont nous disposons actuellement. Au moins indique-t-il quelles sont les données manquantes.

Le modèle présenté est le plus complet de tous ceux que nous avons pu rencontrer dans la littérature, mais nous n'avons pas pris en compte des phénomènes mal connus tels que les variations d'activité mutagénique entre adduits-ADN différents, le détail des mécanismes de réparation pré- ou post-réplicationnels, l'influence du cycle cellulaire, les coopérations cellulaires, l'immunomodulation ou les interactions toxiques. Nous ne possédons pas, actuellement, assez de données pour le faire. Lors de la formulation du modèle nous avons cherché, d'une part, à détailler autant que possible les mécanismes mis en jeu, tout en étant limités par les procédés mathématiques ou numériques dont nous disposons; nous avons cherché, d'autre part, à ne retenir que les phénomènes les plus importants pour le sujet qui nous occupe.

On peut naturellement poser des questions telles que: "la prise en compte du cycle cellulaire n'aurait-elle pas amené un comportement différent du modèle aux faibles doses?". A ceci nous répondrions certainement par l'affirmative, mais, quantitativement, quel serait l'écart avec nos calculs? Le seul moyen de répondre à cette dernière question serait d'incorporer réellement dans le modèle le phénomène omis et de comparer leurs prédictions..., les recherches en cancérologie sont loin d'être closes.

Bien des points restent à éclaircir, pour lesquels les données manquent, l'importance du cycle cellulaire n'étant qu'un exemple. Nous souhaitons que les travaux actuels ou à venir nous donnent de nouveaux résultats permettant de juger quantitativement de l'importance respective des phénomènes mis en jeu, afin de mieux intervenir dans la prévention des cancers.

Un point précis de la formulation mérite d'être évoqué: celui de la division de l'organisme en seulement 10 compartiments. Ceci limite obligatoirement les prédictions du modèle, soit à des organes spécifiques (et sans distinction

réelle entre tissus au sein de ces organes), soit à des groupes d'organes aux définitions larges. Par ailleurs, les risques étant donnés organe par organe, l'obtention d'un risque global de cancer pour l'organisme ne peut se faire directement, à moins que les risques site par site ne soient faibles, auquel cas une simple addition suffit à donner une bonne approximation du risque pour l'organisme entier. En revanche, cette séparation est évidemment avantageuse pour orienter des actions de prévention ou de dépistage ultérieures.

Le métabolisme a été schématisé en faisant l'hypothèse que seules des réactions stoéchiométriques intervenaient. La possibilité de formation de radicaux libres n'a pas été prise en compte. Par ailleurs les réactions enzymatiques ont été décrites par le schéma de Michaelis-Menten, qui en est une très large simplification. Il serait intéressant de déterminer l'impact de cette simplification sur les prédictions du modèle.

3. Ajustement des Paramètres

Nous avons ajusté les valeurs des paramètres du modèle à l'aide de données recueillies sur le chlorure de vinyle. Ces ajustements, du fait essentiellement de la longueur des calculs, n'ont pas été réalisés à l'aide de méthodes classiques d'optimisation non-linéaire. Nous avons donc fait varier les paramètres de façon à obtenir des ajustements jugés satisfaisants. Nous avons heureusement pu découpler les différentes étapes du métabolisme et ajuster indépendamment de toutes les autres les constantes de la première réaction, puis de la seconde et ainsi de suite, ce qui réduit considérablement les difficultés. La technique qui consiste à rechercher dans la littérature les quantités d'enzyme présentes dans chaque organe puis à ajuster un facteur unique de proportionnalité à l'activité, s'est révélée efficace: très peu de calculs ont été nécessaires pour obtenir un accord avec les données.

Il faut regretter que nous n'ayons pas de données suffisantes sur les quantités d'adduits-ADN formés au cours d'expositions contrôlées au chlorure de vinyle (les Figures 12, 13, 18, 19 et 23 manquent cruellement de points expérimentaux). Pour les mêmes raisons la validité des extrapolations entre espèces n'a pas pu être vérifiée.

Pour les calculs concernant les eaux de boisson un point important est celui de la prise en compte d'éventuelles interactions entre les activités initiatrices

ou mutagènes des différents produits et leurs activités promotrices. Les activités promotrices éventuelles n'ont pas été modélisées ici. Il aurait été possible de le faire en permettant une dépendance entre taux de croissance des cellules intermédiaires ou cancéreuses et concentration de composé parent au niveau cellulaire. Cependant, nous ne disposons d'aucune donnée expérimentale conduisant à établir quantitativement ce lien.

Le statut de la question d'une interaction entre activités initiatrices des multiples composés présents dans les eaux est différent selon que l'on considère le cas des composés non-volatils ou celui des composés volatils. Pour le groupe des produits non-volatils, une caractéristique du groupe, la mutagénicité globale, a été prise comme base de détermination de la constante de fixation à l'ADN. Les interactions entre produits ont donc été implicitement prises en compte. Pour les produits volatils, l'hypothèse qu'ils se comportent chacun comme le chlorure de vinyle écarte toute possibilité de prise en compte de leurs interactions éventuelles. Nous ne disposons pas, dans la littérature, d'une étude de cancérogénicité du mélange des principaux contaminants volatils des eaux qui permette de vérifier si le mélange a une activité différente de la somme de celle de ses constituants.

4. Interprétation des Simulations Monte-Carlo

Nous avons déterminé les intervalles de confiance des prédictions du modèle sur des distributions obtenues par simulations Monte-Carlo. Ces distributions s'étendent sur plusieurs ordres de magnitude et reflètent l'incertitude qui affecte les valeurs des paramètres du modèle. L'incertitude, pour chaque paramètre, a été déterminée de façon relativement empirique, en tenant compte de l'intervalle probable de variation. Il ne nous a pas été possible d'obtenir pour chaque paramètre une distribution précise, telle que celle qu'aurait pu fournir un ensemble planifié d'expérimentations, ou des ajustements statistiques rigoureux. Nous avons pris le parti, dans ces conditions, de maximiser l'action du hasard en rendant tous les paramètres indépendants les uns des autres, quand en fait, un certain degré de corrélation existe entre eux. Nous estimons donc avoir favorisé la formation de configurations extrêmes et ainsi la dispersion des résultats. Malgré cela, cette dispersion est relativement faible: l'intervalle de confiance à 60%, qui donne une estimation très approximative de l'écart type, n'est éloigné de la moyenne que d'un facteur 10 en général. Ceci tient au fait que tous les paramètres

n'ont pas le même poids rendant la variance du résultat différente de la somme des variances des paramètres.

Les distributions adoptées pour les paramètres traduisent d'une part notre ignorance de leurs vraies valeurs, mais aussi rendent compte de la variabilité des mêmes paramètres au sein d'une population (Bogen et Spear, 1987). Du fait de variation inter-individuelles, tous les membres d'une population ne sont pas égaux devant le danger lié à l'exposition aux contaminants des eaux. Le risque moyen déterminé est correct pour une large population mais celle-ci peut être compartimentée en sous-groupes à plus ou moins hauts risques. Il est possible d'envisager un calcul affiné du nombre de cancers consécutifs à une exposition, en multipliant le nombre de personnes comprises dans chaque fraction de la population par le risque correspondant; le résultat n'est pas le même que celui obtenu par multiplication du risque moyen par le nombre total d'individus.

5. Analyse de Sensibilité

Le modèle établi est relativement détaillé, mais c'est au prix d'un accroissement du nombre de paramètres à prendre en compte, et le modèle n'est pas sensible de la même façon à tous. L'analyse de sensibilité a pour but de reconnaître l'influence de chaque paramètre sur la réponse du modèle. Nous avons ainsi montré que les paramètres du métabolisme sont les plus importants, tandis que, comparativement, les composantes de la distribution des produits le sont peu. Il serait donc possible de simplifier cette partie du modèle sans perte appréciable de précision. Notons que la méthode unidimensionnelle que nous avons utilisé ne permet pas de démêler les corrélations entre paramètres, et leurs effets éventuels. Ainsi, un facteur peu important dans cette analyse l'est certainement en réalité, tandis qu'un facteur peut apparaître important sans l'être directement (Young et Auslander, 1984).

Cette analyse est à développer car elle répond au besoin essentiel de simplifier les modèles souvent trop complexes de la biologie. Les simplifications à effectuer dépendent des situations modélisées et des résultats attendus de la part du modèle. L'analyse de sensibilité permet d'extraire, rigoureusement, la structure minimale nécessaire à la résolution d'un problème, à partir d'une formulation détaillée, exhaustive, de référence. Un outil similaire, qui permettrait de passer d'une formulation trop simple à une plus complexe selon les besoins, n'existe pas. Seule l'imagination vient à bout de ce type de

problème. Et plutôt que de dépenser des trésors d'énergie à la construction incessante de petits modèles d'application particulière, sans avoir jamais une vue unifiée du problème posé, nous sommes partisan d'un 'investissement imaginatif' important au départ, pour ensuite scientifiquement l'utiliser, en le simplifiant éventuellement.

6. Examen des Résultats Obtenus

Nous avons effectué des prédictions de risques d'une part pour les composés volatils présents dans les eaux, considérés comme cancérigènes indirects, et d'autre part pour les produits non volatils, actifs directement. Ces prédictions doivent être considérées avec prudence, étant donné le grand nombre d'hypothèses que nous avons dû faire.

En général, les concentrations de ces deux groupes de contaminants sont corrélées: une forte charge en produits organiques avant chloration conduit à la persistance d'une quantité importante de non-volatils et à la formation de nombreux volatils.

Il convient de noter que les concentrations habituelles en composés volatils sont aux environs de 0.1 mg/l, et pour les produits non-volatils de 1 mg/l. Il est préférable de ne pas trop agréger les résultats étant donné la variabilité des situations réelles: pour chaque type d'eau rencontré, les risques, site par site, peuvent être déterminés à l'aide des tableaux ou des graphiques que nous présentons. Les risques dus aux mutagènes directs sont aussi importants, sinon plus, que ceux dus aux composés volatils. Mais il est possible que l'hypothèse d'équivalence des produits volatils avec le chlorure de vinyle, soit relativement sévère et tende à surestimer le risque lié à ces produits. Nous avons fait cette hypothèse en l'absence de données suffisantes permettant de juger du pouvoir cancérigène des composés volatils "groupés", par rapport à celui du chlorure de vinyle.

Par ailleurs il existe (pour les contaminants des eaux, aux doses que nous avons étudiées) une relation linéaire entre risque de cancer à un site donné et concentration d'adduits-ADN correspondante, puis une nouvelle relation linéaire entre concentration d'adduits formés et constante de fixation génétique (tout au moins pour des variations allant d'un facteur 10 en plus ou en moins par rapport aux valeurs que nous avons utilisées). Ces linéarités ne sont pas dues à une linéarité implicite du modèle, et ne se manifestent que



parce que les concentrations étudiées sont très faibles. Ainsi, dans le cas où l'on voudrait connaître les risques liés à l'exposition de contaminants des eaux moins mutagènes que ceux que nous avons étudiés, une simple règle de proportionnalité pourrait être utilisée.

L'organisation Mondiale de la Santé recommande pour les produits cancérigènes (reconnus ou suspectés) présents dans les eaux, des concentrations maximales telles qu'un risque absolu de cancer de 10^{-5} ne soit pas dépassé (OMS, 1984). Il faut noter que cette limite est arbitraire et fondée sur une notion d'acceptabilité assez vague. L'OMS considère que la consommation d'eau est en moyenne de 2 litres d'eau par jour pour un humain de 70 kg. Nos résultats peuvent être confrontés à cette limite de 10^{-5} , sur la vie entière. On constate que la valeur de 50 $\mu\text{g/l}$ de produits volatils est celle qui correspond, environ, à ce seuil de 10^{-5} cancers en excès (tous organes considérés). L'OMS, pour les trihalométhanes ou le chloroforme, a proposé la valeur de 30 $\mu\text{g/l}$. Les risques associés à la présence des mutagènes non-volatils n'ont pas été considérés par l'OMS. Selon nos estimations, au dessous de 0,2 mg/l de ces contaminants, le risque de cancer global n'excède pas en moyenne la limite de 10^{-5} , sa composante principale étant d'origine gastro-intestinale.

Si l'on considère l'association des contaminants volatils et non-volatils il est possible de calculer le risque global par simple addition des risques individuels, en admettant qu'il n'y ait pas d'interactions significatives entre les produits des deux classes.

Aux plus fortes concentrations de produits volatils (environ 750 $\mu\text{g/l}$), Le risque relatif pour l'organisme entier est environ de 1,004. Les risques reconnus en milieux professionnels sont d'un tout autre ordre de grandeur. Ainsi, pour les industries productrices de fibres minérales, les risques de cancer relatifs, statistiquement significatifs, sont tous supérieurs à 1,5 (Moulin et al., 1986). Cela ne signifie pas que des risques faibles n'existent pas dans l'industrie, mais qu'ils ne peuvent être détectés (par l'épidémiologie) que sur de larges populations.

Le même problème se pose pour les études épidémiologiques portant sur les risques liés à la consommation d'eaux de boisson. Pour les plus puissantes, une augmentation de risque de 2% peut être mise en évidence (Morin et al., 1985). Dans certaines fractions de la population, pour des expositions très fortes, nous prévoyons qu'il est possible d'avoir un risque de cet ordre, de

façon exceptionnelle. Il n'est pas étonnant dans ces conditions que les associations entre cancer et contamination des eaux montrées par l'épidémiologie soient faibles ou inexistantes: selon nos calculs, les risques de cancer en question sont généralement en deçà des risques discernables épidémiologiquement.

Il n'est pas étonnant non plus que les études expérimentales se soient révélées négatives si le risque chez les rongeurs est de l'ordre de celui que nous avons calculé chez les humains. Ainsi, dans la plus récente (Kool et al., 1985), 50 rats femelles et 50 rats mâles ont été exposés à des concentrations allant jusqu'à environ 7 ou 10 mg/l. Pour l'homme, ceci correspondrait à un risque absolu moyen d'environ un pour mille. Il faudrait faire le calcul exact chez l'animal, mais il est pratiquement impossible, dans ces conditions, qu'un risque soit décelable avec un tel nombre d'animaux.

Deux questions peuvent finalement être posées : "A quels autres risques peut-on comparer ceux liés aux eaux de boisson?" et "Y a-t-il lieu de prendre des mesures visant à les réduire?".

Nous souhaitons que l'analyse que nous avons présentée permette de mieux répondre aux questions précédentes et oriente la prise de décisions éventuelles tout en constituant un exemple utile pour la recherche en prévention du cancer.

CONCLUSION

Ce travail soutient la thèse que des modèles de cancérogenèse peuvent être développés et utilisés avec profit par la recherche en Santé Publique.

Nous pensons avoir montré au lecteur, par l'exemple de notre modèle, que la mise en forme mathématique des concepts généraux de la cancérogenèse par les produits chimiques est tout à fait faisable, et même relativement simple. Les calculateurs électroniques actuels viennent aisément à bout des calculs nécessaires. Nous ne prétendons pas que ce modèle soit parfait ou achevé: il est à la fois trop simple pour l'ensemble de nos connaissances, et trop complexe pour les données quantitatives dont nous disposons. Au moins fournit-il une description adéquate des données actuelles. Nous avons été amenés à développer des outils complémentaires et indispensables: les simulations Monte-Carlo et l'analyse de sensibilité, qui permettent de mieux interpréter les résultats des calculs et de discerner les éléments importants du phénomène.

Le profit à tirer de cette modélisation est évident si l'on considère son pouvoir prédictif. Ainsi pour les risques de cancer liés à la consommation d'eaux de boisson traitées les calculs montrent des niveaux moyens relativement faibles, et en deçà des niveaux "admis" (10^{-5} ou 10^{-6} en valeur absolue). Ces chiffres ne sont pas accessibles pour le moment aux expérimentations animales ou à l'épidémiologie. Les simulations Monte-Carlo dissipent quelques illusions sur la précision de ces évaluations, tributaires des données disponibles: les risques déterminés peuvent varier d'un ou deux ordres de magnitude. Toute amélioration de la qualité des valeurs de paramètres conduirait à une amélioration de la qualité des résultats. L'analyse de sensibilité montre que les paramètres qu'il conviendrait d'améliorer en priorité sont ceux qui caractérisent la métabolisation des micropolluants et leur pouvoir mutagène.

Nous avons conscience des limites et de imperfections de ce travail, mais nous sommes également confiant de la valeur et de l'utilité des approches explorées. Ce travail pose d'ailleurs plusieurs questions ayant trait à la démarche adoptée elle-même. Les extrapolations entre espèces, et surtout l'utilisation de la structure du modèle, sont elles faisables sur une large échelle, pour de nombreux produits? Quelles sont les conditions et les

conséquences d'un ajustement statistique formel des paramètres du modèle? Comment analyser de façon rigoureuse la sensibilité du modèle à ses paramètres? Comment lier efficacement ajustements paramétriques, analyse de sensibilité, et révision structurelle d'un modèle complexe? Est-il possible d'estimer les biais systématiques d'une modélisation? Toutes ces questions, fondamentales pour une approche quantitative des phénomènes complexes, ouvrent de nombreuses voies de recherche, tandis que l'intérêt généralement porté à nos travaux nous engage à poursuivre l'exploration passionnante des possibilités qu'ils offrent.

TRAVAUX CITES

- ALTSHULER B., 1981, Mathematical overview of dose-response extrapolations models, p. 369-380, in Health Risk Analysis, RICHMOND C.R., WALSH P.J., COPENHAVER E.D. (Eds.), The Franklin Institute Press, Washington.
- ANDERSEN M.E., 1981, A physiologically based toxicokinetic description of the metabolism of inhaled gases and vapors: analysis at steady state, Toxicol. Appl. Pharmacol., 60, 509-526.
- ANDERSEN M.E., CLEWELL III H.J., GARGAS M.L., SMITH F.A., REITZ R.H., 1987a, Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride, Toxicol. Appl. Pharmacol., 87, 185-206.
- ANDERSEN M.E., MAC NAUGHTON M., CLEWELL III H.J., PAUSTENBACH D.J., 1987b, Adjusting exposure limits for long and short term exposure periods using a physiological pharmacokinetic model, Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 48, 335-343.
- ANDERSEN M.E., RAMSEY, J.C., 1983, A physiologically-based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans, p. 415-418, in Developments in the Science and Practice of Toxicology, HAYES A.W., SCHNELL R.C., MIYA T.S. (Eds.), Elsevier Science Publishers, New-York.
- ANDERSON M.W., HOEL D.G., KAPLAN N.L., 1980, A general scheme for the incorporation of pharmacokinetics in low-dose risk estimation for the chemical carcinogenesis: example - vinyl chloride, Toxicol. Appl. Pharmacol., 55, 154-161.
- ANGELO M.J., BISCHOFF K.B., PRITCHARD A.B., PRESSER M.A., 1984, A physiological model of the pharmacokinetics of methylene chloride in B6C3F1 mice following I.V. administrations, J. Pharmacok. Biopharm., 12, 413-436.
- ARMITAGE P., 1985, Multistage models of carcinogenesis, Environ. Health Perspect., 63, 195-201.
- ARMITAGE P., DOLL R., 1954, The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis, Brit. J. Cancer, 8, 1-12.
- ARMITAGE P., DOLL R., 1957, A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer, Brit. J. Cancer, 11, 11-169.

- BALMAIN A., 1985, Transforming *ras* oncogenes and multistage carcinogenesis, *Brit. J. Cancer*, **51**, 1-7.
- BALMAIN A., RAMSDEN M., BOWDEN G.T., SMITH J., 1984, Activation of the mouse cellular Harvey-*ras* gene in chemically induced benign skin papillomas, *Nature*, **307**, 658-660.
- BANNASCH P., 1983, Strain and species differences in susceptibility to liver tumour induction, p. 9-38, in *Modulators of Experimental Carcinogenesis*, IARC Scientific Publication n°51, TURUSOV V., MONTESANO R. (Eds.), International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- BARBIN A., BARTSCH H., 1986, Mutagenic and promutagenic properties of DNA adducts formed by vinyl chloride metabolites, p. 345-358, in *The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis*, IARC Scientific Publication n°70, SINGER B., BARTSCH H. (Eds.), International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- BARBIN A., FRIESEN M., O'NEILL I.K., CROISY A., BARTSCH H., 1986, New adducts of chloroethylene oxide and chloroacetaldehyde with pyrimidine nucleosides, *Chem.-Biol. Interact.*, **59**, 43-54.
- BARBIN A., LAIB R.J., BARTSCH H., 1985, Lack of miscoding properties of 7-(2-oxoethyl)guanine, the major vinyl chloride-DNA adduct, *Cancer Res.*, **45**, 2440-2444.
- BARRETT J.C., WISEMAN R.W., 1987, Cellular and molecular mechanisms of multistep carcinogenesis: relevance to carcinogen risk assessment, *Environ. Health Perspect.*, **76**, 65-70.
- BARTSCH H., MALAVEILLE C., CAMUS A.-M., MARTEL-PLANCHE G., BRUN G., HAUTEFEUILLE A., SABADIE N., KUROKI T., DREVON C., PICCOLI C., MONTESANO R., 1980, Validation and comparative studies on 180 chemicals with *S. typhimurium* strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems, *Mutat. Res.*, **76**, 1-50.
- BARTSCH H., MALAVEILLE C., MONTESANO R., 1975, Human, rat and mouse liver-mediated mutagenicity of vinyl chloride in *S. typhimurium* strains, *Int. J. Cancer*, **15**, 429-437.

- BELLAR T.A., LICHTENBERG J.J., KRONER R.C., 1974, The occurrence of organohalides in chlorinated drinking waters, *J. Amer. Water Works Assn.*, **66**, 703-706.
- BERESFORD S.A.A., 1986, Epidemiologic assessment of health risks associated with organic micropollutants in drinking water, p. 373-404, in *Organic Carcinogens in Drinking Water, Detection, Treatment, and Risk Assessment*, RAM N.M., CALABRESE E.J., CHRISTMAN R.F. (Eds.), John RAM N.M., CALABRESE E.J., CHRISTMAN R.F. (Eds.), John Wiley and Sons, New-York.
- BERGMAN K., 1982, Reactions of vinyl chloride with RNA and DNA of various mouse tissues in vivo, *Arch. Toxicol.*, **49**, 117-129.
- BISCHOFF K.B., 1981, Pharmacokinetics and cell kinetics, p. 3-10, in *Biomathematics and Cell Kinetics*, ROTENBERG M. (Ed.), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New-York.
- BISCHOFF K.B., DEDRICK R.L., ZAHARKO D.S., LONGSTRETH J.A., 1971, Methotrexate pharmacokinetics, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1128-1133.
- BOGEN K.T., SPEAR R.C., 1987, Integrating uncertainty and interindividual variability in environmental risk assessment, *Risk Analysis*, **7**, 427-436.
- BOIS F.Y., CROUCH E.A.C., WILSON R., VASSEUR P., 1985, Integration of pharmacokinetics with multistage carcinogenesis modeling in cancer risk assessment, présenté à la conférence Current Perspectives on Animal Selection and Extrapolation in Toxicity Testing and Human Risk Assessment, Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St Louis, 29-30 octobre 1985.
- BOIS F.Y., VASSEUR P., 1987, Carcinogenesis modeling for cancer risk estimation: conditions of application to drinking water, *Sci. Alim.*, **7**, 301-306.
- BOIS F.Y., ZEISE L., TOZER T.N., 1988, Precision and sensitivity of pharmacokinetic models for cancer risk assessment: tetrachloroethylene in mice, rats and humans, à paraître in *Proceedings of the Annual Meeting of the Society for Risk Analysis*, 1-4 novembre 1987, Houston, Texas.
- BOLT H.M., 1978, Pharmacokinetics of vinyl chloride, *Gen. Pharmacol.*, **9**, 91-95.

- BOLT H.M., 1986, Metabolic activation of vinyl chloride, formation of nucleic acid adducts and relevance to carcinogenesis, p. 261-268, in *The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis*, IARC Scientific Publication n°70, SINGER B., BARTSCH H. (Eds.), International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- BOLT H.M., FILSER J.G., LAIB R.J., OTTENWALDER H., 1980, Binding kinetics of vinyl chloride and vinyl bromide at very low doses, *Arch. Toxicol.*, suppl. 3, 129-142.
- BOLT H.M., KAPPUS H., BUCHTER A., BOLT W., 1976a, Disposition of [1,2-¹⁴C]vinyl chloride in the rat, *Arch. Toxicol.*, 35, 153-162.
- BOLT H.M., KAPPUS H., KAUFMANN R., APPEL K.E., BUCHTER A., BOLT W., 1976b, Metabolism of ¹⁴C vinyl chloride in vitro and in vivo, in *Environmental Pollution and Carcinogenic Risks*, IARC Scientific Publication n°13, ROSENFELD C., DAVIS W. (Eds.), Editions INSERM, Paris.
- BOLT H.M., LAIB R.J., KAPPUS H., BUCHTER A., 1977, Pharmacokinetics of vinyl chloride in the rat, *Toxicology*, 7, 179-188.
- BOLT H.M., LAIB R.J., PETER H., OTTENWALDER H., 1986, DNA adducts of halogenated hydrocarbons, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 112, 92-96.
- BOUTWELL R.K., 1978, Biochemical mechanism of tumor promotion, p. 49-58, in *Carcinogenesis*, vol. 2, Mechanisms of Tumor Promotion and Cocarcinogenesis, SLAGA T.J., SIVAK A., BOUTWELL R.K. (Eds.), Raven Press, New-York.
- BOYD M.R., GRYGIEL J.J., MINCHIN R.F., 1983, Metabolic activation as a basis for organ-selective toxicity, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 210, 87-99.
- BRILEY K.F., WILLIAMS R.F., SORBER C.A., 1984, Alternative water disinfection schemes for reduced trihalomethane formation, Volume 2, Algae as precursors for trihalomethanes in chlorinated drinking water, US EPA, Project Summary, EPA 600/S2-84-006.
- BUCHTER A., BOLT H.M., FILSER J.G., GOERGENS H.W., LAIB R.J., BOLT W., 1978, Pharmakokinetik und karzinogenese von vinylchlorid arbeitsmedizinische risikobeurteilung, Moeglichkeiten Grenzen Biol. Monit./Arbeitsmed. Probl. Dienstleitungsgewerbes/Arbeitsmed. Kolloq., Ber. Jahrestag. 18th.

- BUCHTER A., FILSER J.G., PETER H., BOLT H.M., 1980, Pharmacokinetics of vinyl chloride in the rhesus monkey, *Toxicol. Lett.*, **6**, 33-36.
- BULL R.J., 1982, Experimental methods for evaluating the health risks associated with organic chemicals in drinking water, *Toxicol. Environ. Chem.*, **6**, 1-17.
- BULL R.J., ROBINSON M., MEIER J.R., STROBER J., 1982, Use of biological assay systems to assess the relative carcinogenic hazards of disinfection by-products, *Environ. Health Perspect.*, **46**, 215-227.
- CAIRNS J., LOGAN J., 1983, Step by step into carcinogenesis, *Nature*, **304**, 582-583.
- CANTOR K.P., 1982, Epidemiological evidence of carcinogenicity of chlorinated organics in drinking water, *Environ. Health Perspect.*, **46**, 187-195.
- CANTOR K.P., HOOVER R., HARTGE P., MASON T.J., SILVERMAN D.T., ALTMAN R., AUSTIN D.F., CHILD M.A., KEY C.R., MARRETT L.D., MYERS M.H., NARAYANA A.S., LEVIN L.I., SULLIVAN J.W., SWANSON G.M., THOMAS D.B., WEST D.W., 1987, Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study, *J. Natl. Cancer Inst.*, **79**, 1269-1279.
- CANTOR K.P., HOOVER R., MASON T.J., MAC CABE L.J., 1978, Associations of cancer mortality with halomethanes in drinking water, *J. Natl. Cancer Inst.*, **61**, 979-985.
- CECH I., HOLGUIN A.H., LITTELL A.S., HENRY J.P., O'CONNELL J., 1987, Health significance of chlorination byproducts in drinking water: the Houston experience, *Int. J. Epidemiol.*, **16**, 198-207.
- CHAND N., HOEL D.G., 1974, A comparison of models for determining safe levels of environmental agents - Statistical Analysis of Lifelenght, p. 681-700, in *Reliability and Biometry*, PROSCHAN F., SERFLING R.J. (Eds.), SIAM, Philadelphia.
- CHIANG C.L., 1980, *An Introduction to Stochastic Processes and their Applications*, 2^{ème} édition, Robert E. Krieger Publishing Company, New-York, 517 p.
- CHIANG C.L., 1983, The theory of multistage carcinogenesis, *Math. Biosci.*, **67**, 33-40.

- CHRISTMAN R.F., JOHNSON J.D., MILLINGTON D.S., STEVENS A.A., 1983, Chemical reactions of aquatic humic material with selected oxidants, United States Environmental Protection Agency, Environmental Research Brief, EPA 600/D-83-117.
- CHU K.C., BROWN C.C., TARONE R.E., TAN W.Y., 1987, Differentiating among proposed mechanisms for tumor promotion in mouse skin with the use of the multievent model for cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, **79**, 789-796.
- CLARK R.M., GOODRICH J.A., DEININGER R.A., 1986, Drinking water and cancer mortality, *Sci. Total Envir.*, **53**, 153-172.
- CLEWELL H.J. III, ANDERSEN M.E., 1985, Risk assessment extrapolation and physiological modeling, *Toxicol. Ind. Health*, **1**, 111-134.
- COLEMAN W.E., MUNCH J.W., KAYLOR W.H., STREICHER R.P., RINGHAND H.P., MEIER J.R., 1984, Gas chromatography / mass spectrometry analysis of mutagenic extracts of aqueous chlorinated humic acid, a comparison of the byproducts to drinking water contaminants, *Environ. Sci. Technol.*, **18**, 674-680.
- COMMITTEE ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC SUBSTANCES OF THE NATIONAL HEALTH COUNCIL OF THE NETHERLANDS, 1987, A scientific basis for the risk assessment of vinyl chloride, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **7**, 120-127.
- COOPER G.M., LANE M.-A., 1984, Cellular transforming genes and oncogenesis, *Biochim. Biophys. Acta*, **738**, 9-20.
- COOPER W.C., 1981, Epidemiologic study of vinyl chloride workers: mortality through december 31, 1972, *Environ. Health Perspect.*, **41**, 101-106.
- CORNFIELD J., 1977, Carcinogenic risk assessment, *Science*, **198**, 693-699.
- COTE G.J., LASTRA B.A., COOK J.R., HUANG D.-P., CHIU J.-F., 1985, Oncogene expression in rat hepatomas and during hepatocarcinogenesis, *Cancer Lett.*, **26**, 121-127.
- COTHERN C.R., 1986, Techniques for the assessment of carcinogenic risk due to drinking water contaminants, *CRC Crit. Rev. Environ. Contr.*, **16**, 357-399.

- CROUCH E.A.C., WILSON R., ZEISE L., 1983, The risk of drinking water, *Water Resour. Res.*, **19**, 1359-1375.
- CRUMP K.S., 1981, Statistical aspects of linear extrapolation, p. 381-392, in *Health Risk Analysis*, RICHMOND C.R., WALSH P.J., COPENHAVER E.D. (Eds.), The Franklin Institute Press, Washington.
- CRUMP K.S., 1982, Designs for discriminating between binary dose response models with application to animal carcinogenicity experiments, *Commun. Stat. Theor. Method.*, **11**, 375-393.
- CRUMP K.S., 1984, An improved procedure for low-dose carcinogenic risk assessment from animal data, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **5**, 339-348.
- CRUMP K.S., GUESS H.A., 1982, Drinking water and cancer: review of recent epidemiological findings and assessment of risks, *Annu. Rev. Public Health*, **3**, 339-357.
- CRUMP K.S., GUESS H.A., DEAL K.L., 1977, Confidence intervals and test of hypotheses concerning dose response relations inferred from animal carcinogenicity data, *Biometrics*, **33**, 437-451.
- CRUMP K.S., HOEL D.G., LANGLEY C.H., PETO R., 1976, Fundamental carcinogenic processes and their implication for low dose risk assessment, *Cancer Res.*, **36**, 2973-2979.
- DAFFER P.Z., CRUMP K.S., MASTERMAN M.D., 1980, Asymptotic theory for analysing dose-response survival data with application to the low-dose extrapolation problem, *Math. Biosci.*, **50**, 207-230.
- DAVIDSON I.W.F., PARKER J.C., BELILES R.P., 1986, Biological basis for extrapolation across mammalian species, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **6**, 211-237.
- DAY N.E., 1984, Epidemiological data and multistage carcinogenesis, p. 339-357, in *Models, Mechanisms and Etiology of Tumor Promotion*, IARC Scientific Publication n°56, BÖRZSÖNYI M., LAPIS K., DAY N.E., YAMASAKI H. (Eds.), International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- DAY N.E., BROWN C.C., 1980, Multistage models and primary prevention of cancer, proposed mechanisms for tumor promotion in mouse skin with the use of the multievent model for cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, **64**, 977-989.

- DE BRAEKELEER M., 1984, Three steps mutation model of carcinogenesis, *Med Hypotheses*, **14**, 363-371.
- DE FERNICOLA N.A.G.G., DE AZEVEDO F.A., 1984, Water levels of trihalomethanes (THM) in four different supply systems from Sao Paulo state (Brazil), *J. Environ. Health*, **46**, 187-188.
- DEDRICK R.L., BISCHOFF K.B., 1980, Species similarities in pharmacokinetics, *Fed. Proc.*, **39**, 54-59.
- DEDRICK R.L., BISCHOFF K.B., ZAHARKO D.S., 1970, Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate (NSC-740), *Cancer Chemother. Rep. Part 1*, **54**, 95-101.
- DEDRICK R.L., FORRESTER D.D., CANNON J.N., EL DAREER S.M., MELLETT L.B., 1973, Pharmacokinetics of 1- β -D arabinofuranosylcytosine (ARA-C) deamination in several species, *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 2405-2417.
- DEMARINI D.M., PLEWA M.J., BROCKMAN H.E., 1982, Use of four short-term tests to evaluate the mutagenicity of municipal water, *J. Toxicol. Environ. Health*, **9**, 127-140.
- DIETZ F.K., REITZ R.H., WATANABE P.G., GEHRING P.J., 1982, Translation of pharmacokinetic/biochemical data into risk assessment, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **136**(part B), 1399-1424.
- DITMER D.S., KATZ S., 1976, *Biology Data Book*, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda.
- DREW R.T., BOORMAN G.A., HASEMAN J.K., MAC CONNELL E.E., BUSEY W.M., MOORE J.A., 1983, The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known carcinogen in rats, mice, and hamsters, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **68**, 120-130.
- DRUCKREY H., 1967, Quantitative aspects in chemical carcinogenesis, p. 60-78, in *Potential Carcinogenic Hazards from Drugs*, UICC Monograph Series vol. 7, TRUHAUT R. (Ed.), Springer-Verlag, Berlin.
- DUVERGER M., LAMBOTTE M., MALVOISIN E., DE MEESTER C., PONCELET F., MERCIER M., 1981, Metabolic activation and mutagenicity of 4 vinyllic monomers (vinyl chloride, styrene, acrylonitrile, butadiene), *Toxicol. Europ. Res.*, **3**, 131-140.

EHLING U.H., AVERBECK D., CERUTTI P.A., FRIEDMAN J., GREIM H., KOLBYE A.C. Jr., MENDELSON M.L., 1983, Review of the evidence for the presence or absence of thresholds in the induction of genetic effects by genotoxic chemicals, *Mutat. Res.*, **123**, 281-341.

EHRENBERG L., MOUSTACCHI E., OSTERMAN-GOLKAR S., EKMAN G., 1983, Dosimetry of genotoxic agents and dose-response relationships of their effects, *Mutat. Res.*, **123**, 121-182.

ENESCO M., LEBLOND C.P., 1962, Increase in cell number as a factor in the growth of the organs and tissues of the young male rat, *J. Embryol. Exp. Morph.*, **10**, part 4, 530-562.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA), 1986, Addendum to the Health Assessment Document for Tetrachloroethylene (Perchloroethylene), Updated carcinogenicity Assessment for Tetrachloroethylene (Perchloroethylene, PERC, PCE), U.S. Environmental Protection Agency, Washington, EPA/600/8-82/005FA.

FABRICANT J.D., LEGATOR M.S., 1981, Mutagenicity studies of vinyl chloride, *Environ. Health Perspect.*, **41**, 189-193.

FARBER E., 1984a, The multistep nature of cancer development, *Cancer Res.*, **44**, 4217-4223.

FARBER E., 1984b, Cellular biochemistry of the stepwise development of cancer with chemicals: G.H.A. Clowes memorial lecture, *Cancer Res.*, **44**, 5463-5474.

FARBER E., 1987, Possible etiologic mechanisms in chemical carcinogenesis, *Environ. Health Perspect.*, **75**, 65-70.

FARBER E., CAMERON R., 1980, The sequential analysis of cancer development, *Adv. Cancer Res.*, **31**, 125-226.

FEINGOLD A., HOLADAY D.A., 1977, The pharmacokinetics of metabolism of inhalation anaesthetics - a simulation study, *Brit. J. Anaesth.*, **49**, 155-162.

FERNANDEZ J.G., DROZ P.O., HUMBERT B.E., CAPEROS J.R., 1977, Trichloroethylene exposure: simulation of uptake, excretion, and metabolism using a mathematical model, *Brit. J. Ind. Med.*, **34**, 43-55.

- FERON V.J., HENDRIKSEN C.F.M., SPEEK A.J., TIL H.P., SPIT B.J., 1981, Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats, *Food Cosmet. Toxicol.*, **19**, 317-333.
- FILSER J.G., BOLT H.M., 1979, Pharmacokinetics of halogenated ethylenes in rats, *Arch. Toxicol.*, **42**, 123-136.
- FISEROVA-BERGEROVA V., TICHY M., DI CARLO F.J., 1984, Effects of biosolubility on pulmonary uptake and disposition of gases and vapors of lipophilic chemicals, *Drug Metab. Rev.*, **15**, 1 033-1070.
- FORMAN D., BENNETT B., STAFFORD J., DOLL R., 1985, Exposure to vinyl chloride and angiosarcoma of the liver: a report of the register of cases, *Brit. J. Ind. Med.*, **42**, 750-753.
- FOX T.R., WATANABE P.G., 1985, Detection of a cellular oncogene in spontaneous liver tumors of B6C3F1 mice, *Science*, **228**, 596-597.
- GARFINKEL D., 1984, Modeling of inherently complex biological systems: problems, strategies, and methods, *Math. Biosci.*, **72**, 131-139.
- GARRETT N.E., STACK H.F., GROSS M.R., WATERS M.D., 1984, An analysis of the spectra of genetic activity produced by known or suspected human carcinogens, *Mutat. Res.*, **134**, 89-111.
- GAYLOR D.W., KODELL R.L., 1980, Linear interpolation algorithm for low dose risk assessment of toxic substances, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **4**, 305-312.
- GEHRING P.J., BLAU G.E., 1977, Mechanisms of carcinogenesis: dose response, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **1**, 163-179.
- GEHRING P.J., WATANABE P.G., BLAU G.E., 1979a, Risk assessment of environmental carcinogens utilizing pharmacokinetic parameters, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **329**, 137-152.
- GEHRING P.J., WATANABE P.G., PARK C.N., 1978, Resolution of dose-response toxicity data for chemicals requiring metabolic activation: example - vinyl chloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **44**, 581-591.

- GEHRING P.J., WATANABE P.G., PARK C.N., 1979b, Risk of angiosarcoma in workers exposed to vinyl chloride as predicted from studies in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **49**, 15-21.
- GEHRING P.J., WATANABE P.G., YOUNG J.D., 1977, The relevance of dose-dependent pharmacokinetics in the assessment of the carcinogenic hazard of chemicals, p. 187-203, in *Origins of Human Cancer*, vol. 4, book A, HIATT H.H., WATSON J.D., WINSTEIN J.A. (Eds.), Cold Spring Harbor Lab., Cold Spring Harbor.
- GERLOWSKI L.E., JAIN R.K., 1983, Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1103-1127.
- GOTTLIEB M.S., CARR J.K., 1982, Case-control cancer mortality study and chlorination of drinking water in Louisiana, *Environ. Health Perspect.*, **46**, 169-177.
- GREEN T., HATHWAY D.E., 1977, The chemistry and biogenesis of the S-containing metabolites of vinyl chloride in the rats, *Chem.-Biol. Interact.*, **17**, 137-150.
- GREENFIELD R.E., ELLWEIN L.B., COHEN S.M., 1984, A general probabilistic model of carcinogenesis: analysis of experimental urinary bladder cancer, *Carcinogenesis*, **5**, 437-445.
- GUENGERICH F.P., CRAWFORD W.M. Jr., MASON P.S., MITCHELL M.B., WATANABE P.G., 1980, Covalent binding of vinyl chloride metabolites in vitro: role of cytochrome P450 reductase, epoxide hydratase, and alcohol dehydrogenase, p. 1211-1214, in *Microsomes, Drug Oxidations, and Chemical Carcinogenesis*, vol. 2, COON M.J., CONNEY A.H., ESTABROOK R.W., GELBOIN H.V., GILLETTE J.R., O'BRIEN P.J. (Eds.), Academic Press, New-York.
- GUESS H.A., CRUMP K.S., 1976, Low-dose-rate extrapolation of data from animal carcinogenicity experiments - Analysis of a new statistical technique, *Math. Biosci.*, **32**, 15-36.
- GUESS H.A., CRUMP K.S., PETO R., 1977, Uncertainty estimates for low-dose-rate extrapolations of animal carcinogenicity data, *Cancer Res.*, **37**, 3475-3483.
- GUESS H.A., HOEL D.G., 1977, The effect of dose on cancer latency period, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **1**(2, special), 279-286.

- GWINNER L.M., LAIB R.J., FILSER J.G., BOLT H.M., 1983, Evidence of chloro-ethylene oxide being the reactive metabolite of vinyl chloride toward DNA: comparative studies with 2, 2'-dichlorodiethylether, *Carcinogenesis*, 4, 1483-1486.
- HAKAMA M., 1971, Epidemiologic evidence for multi-stage theory of carcinogenesis, *Int. J. Cancer*, 7, 557-564.
- HALEY T.J., 1984, Occupational cancer and chemical structure: past, present, and future, *Drug Metab. Rev.*, 15, 919-929.
- HANES B., WEDEL T., 1985, A selected review of risk models: one hit, multi-hit, multistage, probit, Weibull, and pharmacokinetic, *J. Amer. Coll. Toxicol.*, 4, 271-278.
- HARRIS H., 1986, Malignant tumours generated by recessive mutations, *Nature*, 323, 582-583.
- HART R.W., SETLOW R.B., 1974, Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life-span in a number of mammalian species, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA - Biol. Sci.*, 71, 2169-2173.
- HARTLEY H.O., SELKEN R.L. Jr., 1977, Estimation of "safe doses" in carcinogenic experiments, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 1(2), 241-278.
- HASEMAN J.K., HOEL D.G., JENNRICH R.I., 1981, Some practical problems arising from use of the gamma multihit model for risk estimation, *J. Toxicol. Environ. Health*, 8, 379-386.
- HEFNER R.E. Jr., WATANABE P.G., GEHRING P.J., 1975, Preliminary studies on the fate of inhaled vinyl chloride monomer (VCM) in rats, *Environ. Health Perspect.*, 11, 85-95.
- HEHIR R.M., MAC NAMARA B.P., MAC LAUGHLIN J. Jr., WILLIGAN D.A., BIERBOWER G., HARDISTY J.F., 1981, Cancer induction following single and multiple exposures to a constant amount of vinyl chloride monomer, *Environ. Health Perspect.*, 41, 63-72.
- HELDAAS S.S., ANDERSEN A.A., LANGARD S., 1987, Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers: further evidence for an association with malignant melanoma, *Brit. J. Ind. Med.*, 44, 278-280.

- HENNINGS H., SHORES R., WENK M.L., SPANGLER E.F., TARONE R., YUSPA S.H., 1983, Malignant conversion of mouse skin tumours is increased by tumour initiators and unaffected by tumour promoters, *Nature*, 304, 67-69.
- HENSCHLER D., BONSE G., DEKANT W., 1983, Mechanisms of formation and reactions of electrophilic intermediates of halogenated olefins, *Prog. Clin. Biol. Res.*, 132B, 175-183.
- HOEL D.G., GAYLOR D.W., KIRSCHSTEIN R.L., SAFFIOTTI U., SCHNEIDERMAN M.A., 1975, Estimation of risks of irreversible, delayed toxicity, *J. Toxicol. Environ. Health*, 1, 133-151.
- HOEL D.G., KAPLAN N.L., ANDERSON M.W., 1983, Implication of non-linear kinetics on risk estimation in carcinogenesis, *Science*, 219, 1032-1037.
- HONG C.B., WINSTON J.M., THORNBURG L.P., LEE C.C., WOODS J.S., 1981, Follow-up study on the carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride in rats and mice: tumor incidence and mortality subsequent to exposure, *J. Toxicol. Environ. Health*, 7, 909-924.
- HOPKINS J., 1979a, Vinyl chloride - Part 1: metabolism, *Food Cosmet. Toxicol.*, 17, 403-405.
- HOPKINS J., 1979b, Vinyl chloride - Part 2: mutagenicity, *Food Cosmet. Toxicol.*, 17, 542-544.
- HOPKINS J., 1979c, Vinyl chloride - Part 3: macromolecular binding, *Food Cosmet. Toxicol.*, 17, 681-682.
- HOPKINS J., 1980, Vinyl chloride - Part 4: carcinogenicity in man, *Food Cosmet. Toxicol.*, 18, 94-96.
- INFANTE P.F., 1981, Observations of the site-specific carcinogenicity of vinyl chloride to humans, *Environ. Health Perspect.*, 41, 89-94.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC), 1979, Some Monomers, Plastics and Synthetic Elastomers, and Acrolein, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 19, International Agency for Research on Cancer, Lyon.

- INTERNATIONAL COMMISSION FOR PROTECTION AGAINST ENVIRONMENTAL MUTAGENS AND CARCINOGENS (ICPEMC), 1983, Estimation of genetic risks and increased incidence of genetic disease due to environmental mutagens, *Mutat. Res.*, 115, 255-291.
- ISAACS J.T., 1985, Determination of the number of events required for mammary carcinogenesis in the Sprague-Dawley female rat, *Cancer Res.*, 45, 4827-4832.
- ISACSON P., BEAN J.A., SPLINTER R., OLSON D.B., KOHLER J., 1985, Drinking water and cancer incidence in Iowa, *Amer. J. Epidemiol.*, 121, 856-869.
- JANARDAN K.G., 1986, A Lagrange-gamma multihit dose-response model for risk assessment, *Math. Biosci.*, 80, 209-222.
- JENKINS J.R., RUDGE K., CHUMAKOV P., CURRIE G.A., 1985, The cellular oncogene p53 can be activated by mutagenesis, *Nature*, 317, 816-817.
- JOHANSON G., 1986, Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled 2-butoxyethanol in man, *Toxicol. Lett.*, 34, 23-31.
- JOHNSON J.D., CHRISTMAN R.F., NORWOOD D.L., MILLINGTON D.S., 1982, Reaction products of aquatic humic substances with chlorine, *Environ. Health Perspect.*, 46, 63-71.
- KALBFLEISCH J.D., KREWSKI D.R., VAN RYZIN J., 1983, Dose-response models for time-to-response toxicity data, *Can. J. Stat.*, 11, 25-49.
- KENDALL D.G., 1960, Birth and death processes, and the theory of carcinogenesis, *Biometrika*, 47, 13-21.
- KFIR R., PROZESKY O.W., 1982, Detection of potential carcinogens and toxicants in tap and reclaimed water by the golden hamster cell transformation assay, *Water Res.*, 16, 1561-1568.
- KOOL H.J., KUPER F., VAN HAERINGEN H., KOEMAN J.H., 1985, A carcinogenicity study with mutagenic organic concentrates of drinking-water in the Netherlands, *Food Chem. Toxicol.*, 23, 79-85.

- KOOL H.J., VAN KREIJL C.F., DE GREEF E., VAN KRANEN H.J., 1982a, Presence, introduction and removal of mutagenic activity during the preparation of drinking water in the Netherlands, *Environ. Health Perspect.*, **46**, 207-214.
- KOOL H.J., VAN KREIJL C.F., ZOETEMAN B.C.J., 1982b, Toxicology assessment of organic compounds in drinking water, *CRC Crit. Rev. Environ. Control*, **12**, 307-357.
- KREWSKI D., CRUMP K.S., FARMER J., GAYLOR D.W., HOWE R., PORTIER C., SALSBURG D., SIELKEN R.L., VAN RYZIN J., 1983, A comparison of statistical methods for low dose extrapolation utilizing time-to-tumor data, *Fund. Appl. Toxicol.*, **3**, 140-160.
- KREWSKI D., KOVAR J., 1982, Low dose extrapolation under single parameter dose response models, *Commun. Stat. Simul. Comput.*, **11**, 27-45.
- KREWSKI D., VAN RYZIN J., 1981, Dose response models for quantal response toxicity data, p. 201-231, in *Statistics and Related Topics*, CSÖRGÖ M., DAWSON D.A., RAO J.N.K., SALEH A.K.Md.E. (Eds.), North-Holland Publishing Company, Amsterdam.
- KRINGSTAD K.P., DE SOUSA F., STROMBERG L.M., 1984, Evaluation of lipophilic properties of mutagens in the spent chlorination liquor from pulp bleaching, *Environ. Sci. Technol.*, **18**, 200-203.
- LAIB R.J., 1982, Specific covalent binding and toxicity of aliphatic halogenated xenobiotics, p. 1-48, in *Reviews on Drug Metabolisms and Drug Interactions*, vol. **4**, n°1, BECKETT A.H., GORROD J.W. (Eds.), Freund Publishing House, London.
- LAIB R.J., 1986, The role of cyclic base adducts in vinyl chloride-induced carcinogenesis: studies on nucleic acid alkylation *in vivo*, p. 101-108, in *The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis*, IARC Scientific Publication n°70, SINGER B., BARTSCH H. (Eds.), International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- LAIB R.J., GWINNER L.M., BOLT H.M., 1981, DNA alkylation by vinyl chloride metabolites: etheno derivatives or 7-alkylation of guanine?, *Chem.-Biol. Interact.*, **37**, 219-231.

- LAIB R.J., STOCKLE G., BOLT H.M., KUNZ W., 1979, Vinyl chloride and tri-chloroethylene: comparison of alkylating effects of metabolites and induction of preneoplastic enzyme deficiencies in rat liver, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **94**, 139-147.
- LAND H., PARADA L.F., WEINBERG R.A., 1983, Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes, *Nature*, **304**, 596-602.
- LANG D.R., KURZEPA H., COLE M.S., LOPER J.C., 1980, Malignant transformation of BALB/3T3 cells by residue organic mixtures from drinking water, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **4**, 41-54.
- LAPLANCHE A., CLAVEL F., CONTASSOT J.-C., LANOUZIERE C., 1987, Exposure to vinyl chloride monomer: report on a cohort study, *Brit. J. Ind. Med.*, **44**, 711-715.
- LAWRENCE C.E., TAYLOR P.R., TROCK B.J., REILLY A.A., 1984, Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, **72**, 563-568.
- LONG C., 1961, *Biochemist's Handbook*, D. Van Nostrand Company Inc., Princeton, 1192 p.
- LOPER J.C., 1980, Mutagenic effects of organic compounds in drinking water, *Mutat. Res.*, **76**, 241-268.
- LOPER J.C., LANG D.R., SMITH C.C., 1978, Mutagenicity of complex mixtures from drinking water, p. 433-450, in *Water Chlorination, Environmental Impact and Health Effects*, vol. 2, JOLLEY R.L., GORCHEV H., HAMILTON D.H. Jr. (Eds.), Ann Arbor Science Publishers Inc., Ann Arbor.
- LUTZ R.J., DEDRICK R.L., TUEY D., SIPES G., ANDERSON M.W., MATTHEWS H.B., 1984, Comparison of the pharmacokinetics of several polychlorinated biphenyls in mouse, rat, dog, and monkey by means of a physiological pharmacokinetic model, *Drug Metab. Disposition*, **12**, 527-535.
- LUTZ W.K., 1979, In vivo covalent binding of organic chemicals to DNA as a quantitative indicator in the process of chemical carcinogenesis, *Mutat. Res.*, **65**, 289-356.

- MAC CANN J., HORN L., KALDOR J., 1984, An evaluation of the Salmonella (Ames) test data in the published literature: application of statistical procedures and analysis of mutagenic potency, *Mutat. Res.*, **134**, 1-47.
- MAC CORMICK J.J., MAHER V.M., 1983, Role of DNA lesions and DNA repair in mutagenesis and transformation of human cells, p. 401-429, in *Human Carcinogenesis*, HARRIS C.C., AUTRUP H.N. (Eds.), Academic Press, New-York.
- MAC CORMICK J.J., MAHER V.M., 1985, Cytotoxic and mutagenic effects of specific carcinogen-DNA adducts in diploid human fibroblasts, *Environ. Health Perspect.*, **62**, 145-155.
- MAHER V.M., MAC CORMICK J.J., 1984, Role of DNA lesions and repair in the transformation of human cells, *Pharmac. Ther.*, **25**, 395-408.
- MALAVEILLE C., BARTSCH H., BARBIN A., CAMUS, MONTESANO R., CROISY A., JACQUIGNON P., 1975, Mutagenicity of vinyl chloride, chloroethylene oxide, chloroacetaldehyde and chloroethanol, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **63**, 363-370.
- MALTONI C., LEFEMINE G., CILIBERTI A., COTTI G., CARRETTI D., 1980, *Epidémiologie animale et épidémiologie humaine: le cas du chlorure de vinyle monomère*, Compte-rendu de la 20ème Reunion du Club de Cancérogénèse Chimique, Présidence de H. LATARJET, 10 nov. 1979, Institut du Radium, Fondation Curie, Paris, Publications Essentielles, Paris.
- MALTONI C., LEFEMINE G., CILIBERTI A., COTTI G., CARRETTI D., 1981, Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: a model of risk assessment on an experimental basis, *Environ. Health Perspect.*, **41**, 3-29.
- MARCUS A.H., 1985, Multicompartment kinetic models for lead - 1. Bone diffusion models for long-term retention, *Environ. Res.*, **36**, 441-458.
- MARSHALL C.J., VOUSDEN K.H., PHILLIPS D.H., 1984, Activation of c-Ha-ras-1 proto-oncogene by *in vitro* modification with a chemical carcinogen, benzo(a)pyrene diol-epoxide, *Nature*, **310**, 586-589.
- MEIER R.J., LINGG R.D., BULL R.J., 1983, Formation of mutagens following chlorination of humic acid, a model for mutagen formation during drinking water treatment, *Mutat. Res.*, **118**, 25-41.

- MENZEL D.B., 1987, Physiological pharmacokinetic modeling, *Environ. Sci. Technol.*, **21**, 944-950.
- MONARCA S., PASQUINI R., SCASSELLATI SFORZOLINI G., 1985, Mutagenicity assessment of different drinking water supplies before and after treatments, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **34**, 815-823.
- MONTESANO R., SLAGA T.J., 1983, Initiation and promotion in carcinogenesis: an appraisal, *Cancer Surv.*, **2**, 613-621.
- MOOLGAVKAR S.H., 1978, The multistage theory of carcinogenesis and the age distribution of cancer in man, *J. Natl. Cancer Inst.*, **61**, 49-52.
- MOOLGAVKAR S.H., 1983, Model for human carcinogenesis: action of environmental agents, *Environ. Health Perspect.*, **50**, 285-291.
- MOOLGAVKAR S.H., KNUDSON A.G., 1981, Mutation and cancer: a model for human carcinogenesis, *J. Natl. Cancer Inst.*, **66**, 1037-1052.
- MOOLGAVKAR S.H., STEVENS R.G., LEE J.A.H., 1984, Age and breast cancer incidence, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **20**, 1453-1454.
- MOOLGAVKAR S.H., VENZON D.J., 1979, Two-event models for carcinogenesis: incidence curves for childhood and adult tumors, *Math. Biosci.*, **47**, 55-77.
- MORIN M.M., SHARRETT A.R., BAILEY K.R., FABSITZ R.R., 1985, Drinking water source and mortality in United States cities, *Int. J. Epidemiol.*, **14**, 254-264.
- MOULIN J.J., MUR J.M., KAUFFER E., MEYER-BISCH C., MASSIN N., 1986, Risques professionnels dans l'industrie productrice de fibres minérales artificielles. Analyse bibliographique des études épidémiologiques, INRS, Cahiers de Notes Documentaires, 2ème trimestre 1986, n° 123, 131-134.
- MULLER H.J., 1951, Radiation damage to the genetic material, *Sci. Prog.*, **7**, 93-493.
- NATIONAL OFFICE OF VITAL STATISTICS, 1975, Vital Statistics Report - Cancer Incidences - 1975, Washington, 403 p.
- NEWBOLD R.F., OVERELL R.W., CONNELL J.R., 1982, Induction of immortality is an early event in malignant transformation of mammalian cells by carcinogens, *Nature*, **299**, 633-635.

- NORDLING C.O., 1953, A new theory on the cancer-inducing mechanism, *Brit. J. Cancer*, 7, 68-72.
- OLSON C.S., SCHAEFFER D.J., 1986, Application of the "filter model" to a risk assessment for vinyl chloride, *J. Toxicol. Environ. Health*, 17, 1-22.
- OESCH F., 1984, Metabolism of carcinogens, possibilities for modulation, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 55 (suppl. 2), 15-33.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS), 1984, Guidelines for Drinking-Water Quality, vol. 1, Recommendations, World Health Organization, Geneva, 130 p.
- OTTENWALDER H., BOLT H.M., 1980, Metabolic activation of vinyl chloride and vinyl bromide by isolated hepatocytes and hepatic sinusoidal cells, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 4, 411-417.
- OYLER A.R., LIUKKONEN R.J., LUKASEWYCZ M.K., COX D.A., PEAKE D.A., CARLSON R.M., 1982, Implications of treating water containing polynuclear aromatic hydrocarbons with chlorine: a gas-chromatographic-mass-spectrometric study, *Environ. Health Perspect.*, 46, 73-86.
- PACIFICI G.M., BOOBIS A.R., BRODIE J.M., MAC MANUS M.E., DAVIES D.S., 1981, Tissue and species differences in enzymes of epoxide metabolism, *Xenobiotica*, 11, 73-79.
- PAGE T., HARRIS R.H., EPSTEIN S.S., 1976, Drinking water and cancer mortality in Louisiana, *Science*, 193, 55-57.
- PARK C.N., SNEE R.D., 1983, Quantitative risk assessment: state-of-the-art for carcinogenesis, *Amer. Statist.*, 37, 427-441.
- PEGG A.E., 1980, Formation and subsequent repair of alkylation lesions in tissues of rodents treated with nitrosamines, *Arch. Toxicol.*, suppl. 3, 55-68.
- PERRARD M.-H., 1985, Mutagenicity and toxicity of chloroethylene oxide and chloroacetaldehyde, *Experientia*, 41, 676-677.
- PITOT H.C., 1983, Contributions to our understanding of the natural history of neoplastic development in lower animals to the cause and control of human cancer, *Cancer Surveys*, 2, 519-537.

- PITOT H.C., GOLDSWORTHY T., MORAN S., 1981, The natural history of carcinogenesis: implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer, *J. Supramol. Struct. Cell. Biochem.*, **17**, 133-146.
- POLITZER P., BAR-ADON R., ZILLES B.A., 1986, The structure and properties of 7-(2-oxoethyl)guanine: a model for a key DNA alkylation product of vinyl chloride, p. 37-43, in *The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis*, IARC Scientific Publication n°70, SINGER B., BARTSCH H. (Eds.), International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- PORTIER C., 1987, Statistical properties of a two stage model of carcinogenesis, *Environ. Health Perspect.*, **76**, 125-131.
- PORTIER C.J., HOEL D.G., 1983, Low-dose-rate extrapolation using the multi-stage model, *Biometrics*, **39**, 897-906.
- PORTIER C.J., HOEL D.G., 1984, Design of animal carcinogenicity studies for goodness-of-fit of multistage models, *Fund. Appl. Toxicol.*, **4**, 949-959.
- POTTENGER L.H., 1983, Etude de l'effet mutagene, transformant et chromatidien des des concentrats d'eaux, These de Doctorat de Troisieme Cycle, Nancy, 154 p.
- PURCHASE I.F.H., STAFFORD J., PADDLE G.M., 1987, Vinyl chloride: an assessment of the risk of occupational exposure, *Food Chem. Toxicol.*, **25**, 187-202.
- RABES H.M., WILHELM R., KERLER R., RODE G., 1982, Dose- and cell cycle-dependent O6-(6-m) methylguanine elimination from DNA in regenerating rat liver after (14C) dimethylnitrosamine injection, *Cancer Res.*, **42**, 3814-3821.
- RAI K., VAN RYZIN J., 1981, A generalized multi-hit dose-response model for low-dose extrapolation, *Biometrics*, **37**, 341-352.
- RAMSEY J.C., 1982, Nonlinear pharmacokinetics relative to toxicity and use of toxicological data, *Drug Metab. Rev.*, **13**, 779-797.
- RAMSEY J.C., ANDERSEN M., 1984, A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **73**, 159-175.

- RAMSEY J.C., GEHRING P.J., 1980, Application of pharmacodynamic principles in practice, *Fed. Proc.*, **39**, 60-65.
- RAMSEY J.C., GEHRING P.J., 1981, The integration and application of pharmacodynamic principles in realistic estimates of risk, p. 213-223, in *Health Risk Analysis*, RICHMOND C.R., WALSH P.J., COPENHAVER E.D. (Eds.), The Franklin Institute Press, Washington.
- RAMSEY J.C., REITZ R.H., 1981, Pharmacokinetics and threshold concepts, *ACS Symp. Ser.*, **160**, 239-256.
- REUNANEN M., KRONELD R., 1982, Determination of volatile halocarbons in raw and drinking water, human serum, and urine by electron capture GC, *J. Chromatogr. Sci.*, **20**, 449-454.
- RICHARDSON C.R., STYLES J.A., BENNETT I.P., 1983, Activity of vinyl chloride monomer in the mouse micronucleus assay, *Mutat. Res.*, **122**, 139-142.
- ROOK J.J., 1974, Formation of haloforms during chlorination of natural waters, *J. Soc. Water Treat. Exam.*, **23**, 234-243.
- ROTSTEIN J., SARMA D.S.R., FARBER E., 1986, Sequential alterations in growth control and cell dynamics of rat hepatocytes in early precancerous steps in hepatocarcinogenesis, *Cancer Res.*, **46**, 2377-2385.
- RUBIN H., 1984, Early origin and pervasiveness of cellular heterogeneity in some malignant transformations, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 5121-5125.
- RUBIN H., 1985, Cancer as a dynamic developmental disorder, *Cancer Res.*, **45**, 2935-2942.
- SALMON A.G., 1985, Vinyl chloride: the evidence for human carcinogenicity in different target organs, *Brit. J. Ind. Med.*, **42**, 73-74.
- SATO A., NAKAJIMA T., FUJIWARA Y., MURAYAMA N., 1977, A pharmacokinetic model to study the excretion of trichlorethylene and its metabolites after an inhalation exposure, *Brit. J. Ind. Med.*, **34**, 56-63.

- SCHUMANN A.M., WATANABE P.G., REITZ R.H., GEHRING P.J., 1982, The importance of pharmacokinetic and macromolecular events as they relate to mechanisms of tumorigenicity and risk assessment, p. 311-331, in Toxicology of the Liver, PLAA G., HEWITT W.R. (Eds.), Raven Press, New-York.
- SIMMON V.F., KAUFMAN K., TARDIFF R.G., 1977, Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water, p.249-258, in Developments in Toxicology and Environmental Science, vol. 2, SCOTT D., BRIDGES B.A., SOBELS F.H. (Eds.), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam.
- SLAGA T.J., 1983, Cellular and molecular mechanisms of tumour promotion, Cancer Surv., 2, 595-612.
- SOUHAILI-EL AMRI H., BATT A.M., SIEST G., 1986, Comparison of cytochrome P-450 content and activities in liver microsomes of seven animal species, including man, Xenobiotica, 16, 351-358.
- STEVENS A.A., 1982, Reaction products of chlorine dioxide, Environ. Health Perspect., 46, 101-110.
- STOCKS P.A., 1953, Study of the age curve for cancer of the stomach in connexion with a multistage theory of carcinogenesis, Brit. J. Cancer, 7, 407-417.
- STOTT W.T., WATANABE P.G., 1981, Risk assessment of exposure to vinyl chloride, Pure Appl. Chem., 53, 593-596.
- STOWERS S.J., MARONPOT R.R., REYNOLDS S.H., ANDERSON M.W., 1987, The role of oncogenes in chemical carcinogenesis, Environ. Health Perspect., 75, 81-86.
- SUZUKI Y., 1983, Neoplastic effect of vinyl chloride in mouse lung - Lower doses and short-term exposure, Environ. Res., 32, 91-103.
- SWENBERG J.A., RICHARDSON F.C., BOUCHERON J.A., DYROFF M.C., 1985, Relationships between DNA adduct formation and carcinogenesis, Environ. Health Perspect., 62, 177-183.
- TAN W.Y., GASTARDO M.T.C., 1985, On the assessment of effects of environmental agents on cancer tumor development by a two-stage model of carcinogenesis, Math. Biosci., 74, 143-155.

- TAN W.Y., SINGH K.P., 1987, Assessing the effects of metabolism of environmental agents on cancer tumor development by a two-stage model of carcinogenesis, *Environ. Health Perspect.*, **74**, 203-210.
- TIERNAN J.E., 1983, A rational evaluation of cancer mortality associations with treated drinking water, *J. Environ. Health*, **46**, 118-126.
- TRUHAUT R., 1979, An overview of the problem of thresholds for chemical carcinogens, p. 191-202, in *Carcinogenic Risks, Strategies for Intervention*, IARC Scientific Publication n°25, DAVIS W., ROSENFELD C. (Eds.), International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- TRUHAUT R., GAK J.C., GRAILLOT C., 1979, Recherches sur les risques pouvant résulter de la pollution chimique des eaux d'alimentation - 1, *Water Res.*, **13**, 689-697.
- VAN RYZIN J., RAI K., 1980, The use of quantal response to make predictions, p. 273-290, in *The Scientific Basis of Toxicity Assessment*, WITSCHI H. (Ed.), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam.
- VAN RYZIN J., RAI K., 1987, A dose-response model incorporating nonlinear kinetics, *Biometrics*, **43**, 95-105.
- VEENSTRA J.N., BARBER J.B., KHAN P.A., 1983, Ozonation: its effect on the apparent molecular weight of naturally occurring organics and trihalomethane production, p. 225-244, in *Ozone : Science and Engineering*, vol 5., Pergamon Press, New-York.
- VELEMA J.P., 1987, Contaminated drinking water as a potential cause of cancer in humans, *J. Environ. Sci. Health*, **C5**, 1-28.
- WARD R.C., TRAVIS C.C., HETRICK D.M., ANDERSEN M.E., GARGAS M.L., 1988, Pharmacokinetics of tetrachloroethylene, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **93**, 108-117.
- WATANABE P.G., MAC GOWAN G.R., GEHRING P.J., 1976a, Fate of [¹⁴C]vinyl chloride after single oral administration in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **37**, 49-59.
- WATANABE P.G., MAC GOWAN G.R., MADRID E.O., GEHRING P.J., 1976b, Fate of [¹⁴C]vinyl chloride following inhalation exposure in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **37**, 49-59.

- WATANABE P.G., REITZ R.H., SCHUMANN A.M., MAC KENNA M.J., QUAST J.F., GEHRING P.J., 1980, Implications of the mechanisms of tumorigenicity for risk assessment, p. 69-89, in *The Scientific Basis of Toxicity Assessment*, WITSCHI H. (Ed.), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New-York.
- WATANABE P.G., YOUNG J.D., GEHRING P.J., 1977, The importance of non-linear (dose-dependent) pharmacokinetics in hazard assessment, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 1(2, n°special), 147-159.
- WATANABE P.G., ZEMPEL J.A., PEGG D.G., GEHRING P.J., 1978, Hepatic macromolecular binding following exposure to vinyl chloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 44, 571-579.
- WATTS C.D., CRATHORNE B., FIELDING M., KILLOPS S.D., 1982, Nonvolatile organic compounds in treated waters, *Environ. Health Perspect.*, 46, 87-99.
- WEBER H., REINL W., GREISER E., 1981, German investigations on morbidity and mortality of workers exposed to vinyl chloride, *Environ. Health Perspect.*, 41, 95-99.
- WEINSTEIN I.B., GATTONI-CELLI S., KIRSCHMEIER P., LAMBERT M., HSIAO W., BACKER J., JEFFREY A., 1984, Multistage carcinogenesis involves multiple genes and multiple mechanisms, *J. Cell. Physiol.*, suppl. 3, 127-137.
- WHITTEMORE A.S., 1980, Mathematical models of cancer and their use in risk assessment, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 3, 353-362.
- WHITTEMORE A.S., KELLER J.B., 1978, Quantitative theories of carcinogenesis, *SIAM Rev.*, 20, 1-30.
- WIGLE D.T., MAO Y., SEMENCIW R., SMITH M.H., TOFT P., 1986, Contaminants in drinking water and cancer risks in Canadian cities, *Canadian J. Pub. Health*, 77, 335-342.
- WILKINS J.R. III, REICHES N.A., KRUSE C.W., 1979, Organic chemical contaminants in drinking water and cancer, *Amer. J. Epidemiol.*, 110, 420-448.
- WILLIAMSON S.J., 1981, Epidemiological studies on cancer and organic compounds in U.S. drinking waters, *Sci. Total Envir.*, 18, 187-203.

- WITHEY J.R., 1976, Pharmacodynamics and uptake of vinyl chloride monomer administered by various routes to rats, *J. Toxicol. Environ. Health*, **1**, 381-394.
- YOUNG G.E., AUSLANDER D.M., 1984, A design methodology for nonlinear systems containing parameter uncertainty, *J. Dyn. Syst. - T. ASME*, **106**, 15-20.
- YOUNG T.B., KANAREK M.S., TSIATIS A.A., 1981, Epidemiologic study of drinking water chlorination and Wisconsin female cancer mortality, *J. Natl. Cancer Inst.*, **67**, 1191-1198.
- YOUNG T.B., WOLF D.A., KANAREK M.S., 1987, Case-control study of colon cancer and drinking water trihalomethanes in Wisconsin, *Int. J. Epidemiol.*, **16**, 190-197.
- ZAJDELA F., CROISY A., BARBIN A., MALAVEILLE C., TOMATIS L., BARTSCH H., 1980, Carcinogenicity of chloroethylene oxide, an ultimate reactive metabolite of vinyl chloride, and bis(chloromethyl)ether after subcutaneous administration and in initiation-promotion experiments in mice, *Cancer Res.*, **40**, 352-356.
- ZEISE L., WILSON R., CROUCH E.A.C., 1987, Dose-response relationships for carcinogens: a review, *Environ. Health Perspect.*, **73**, 259-308.
- ZOETEMAN B.C.J., HRUBEC J., DE GREEF E., KOOL H.J., 1982, Mutagenic activity associated with by-products of drinking water disinfection by chlorine, chlorine dioxide, ozone and UV-irradiation, *Environ. Health Perspect.*, **46**, 197-205.



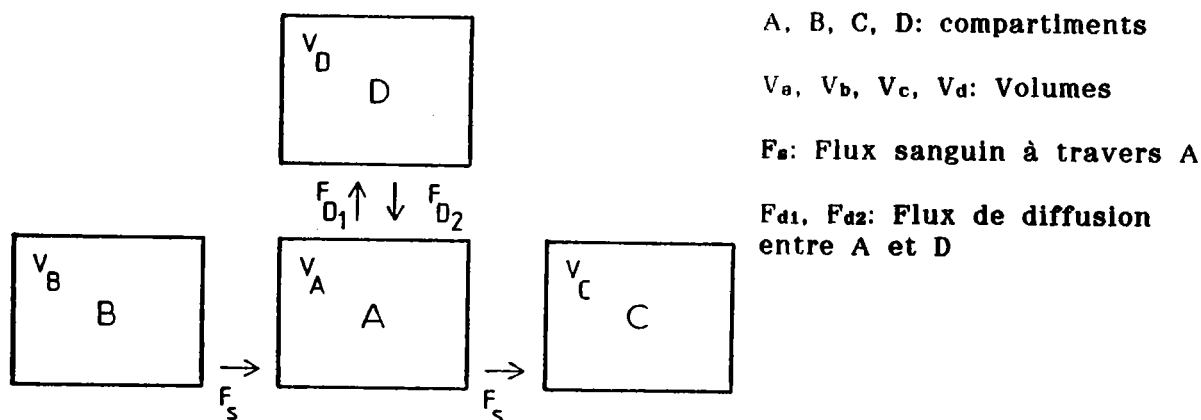
ANNEXE 1

FORMULATION DU MODELE DE PHARMACOCINETIQUE.

1. Introduction

Le modèle décrit la distribution et le métabolisme de composés chimiques dans l'organisme.

On considère la situation élémentaire schématisée ci-dessous:



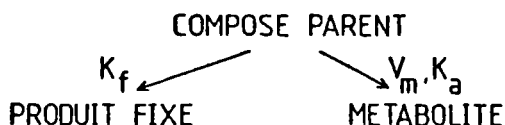
La variation de concentration C_a d'un composé quelconque dans le compartiment A est reliée aux concentrations dans les autres compartiments $C_b, C_c,$ et C_d , par la formule:

$$V_a \cdot \delta C_a / \delta t = F_s \cdot (C_b - C_a) + F_{d2} \cdot C_d - F_{d1} \cdot C_a, \quad (1)$$

et la variation de C_d est donnée par:

$$V_d \cdot \delta C_d / \delta t = F_{d1} \cdot C_a - F_{d2} \cdot C_d. \quad (2)$$

Si, par exemple dans le compartiment A, le produit est susceptible d'être métabolisé (selon un mécanisme saturable, décrit par la formule de Michaelis-Menten) et si par ailleurs il est capable de se fixer, comme indiqué sur le schéma suivant:



Dans ce cas l'équation (1) devient:

$$V_a \cdot \delta C_a / \delta t = F_s \cdot (C_b - C_a) + F_{d2} \cdot C_d - F_{d1} \cdot C_a - V_a \cdot C_a \cdot (K_f + V_m / (K_m + C_a)). \quad (3)$$

Dans le compartiment A, la vitesse de formation du métabolite, C_m , est:

$$\delta C_m / \delta t = V_m \cdot C_a / (K_m + C_a). \quad (4)$$

Il est possible d'écrire les équations correspondant à chaque compartiment et à chaque composé, selon les lois de conservation de masse et de cinétique chimique. Le système d'équations différentielles non linéaires du premier ordre ainsi formé est intégrable dans le temps à partir des valeurs initiales des concentrations.

FORMULATION DU MODELE STOCHASTIQUE DE CARCINOGENESE.

1. Introduction

L'objectif de ce modèle est d'obtenir la probabilité d'avoir un nombre donné de cellules dans la dernière étape de cancérisation. La probabilité d'avoir une cellule ou plus à l'étape cancéreuse peut être prise, en première approximation, comme équivalente à la probabilité de cancer. Cette probabilité peut être liée directement à un risque de cancer ou incidence de cancer au sein d'une population de cellules (tissus, organe ou même organisme entier). Une extension du calcul, traitée par la suite, permettra de considérer une meilleure approximation.

Selon la théorie adoptée, les cellules peuvent être dans différents états strictement définis. Chaque état est caractérisé par un stade de cancérisation, indexé par i (voir schéma 1), et un stade de différenciation (indexé par j).

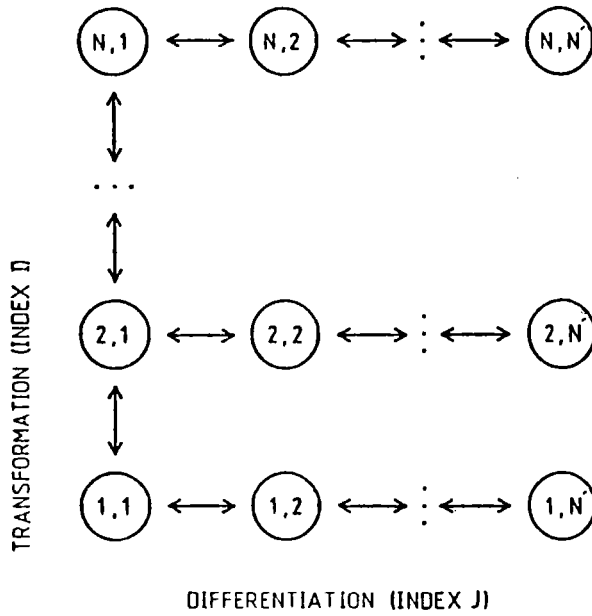


Schéma 1: Indexation des états.

Les transitions entre états sont considérées être réversibles ou non, et toutes les cellules sont indépendantes. Pour une cellule donnée, dans n'importe quel état, quatre événements peuvent se produire (schéma 2):

- Division, donnant deux cellules filles identiques à leur mère (donc au même état). La probabilité de division d'une cellule par unité de temps est notée α , et est variable dans le temps.
- Mort, conduisant à la disparition d'une cellule, avec une probabilité par unité de temps μ .
- Différentiation et transformation qui peuvent générer de nouveaux types de cellules (probabilités par unité de temps β et ϕ). Ces deux événements peuvent ou non avoir lieu durant une division: les deux cas seront traités.

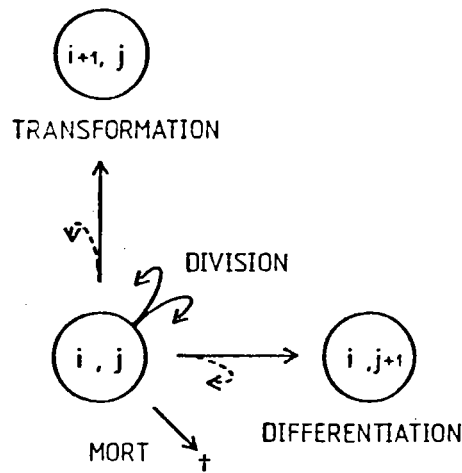


Schéma 2: Evénements susceptibles de se produire pour une cellule.

Deux définitions sont rappelées:

Soit $P_{i,j}(n,t)$ la probabilité d'avoir n cellules dans l'état (i,j) au temps t . Soit $G_{i,j}(x,t)$ la fonction génératrice de probabilité correspondante (fgp). Par définition:

$$G_{i,j}(x,t) = \sum_{n=0}^{\infty} (x^n \cdot P_{i,j}(n,t))$$

$$= x^0 \cdot P_{i,j}(0,t) + x^1 \cdot P_{i,j}(1,t) + \dots \quad (x \in [0,1])$$

L'espérance mathématique du nombre de cellules dans l'état (i,j) , ou nombre moyen de cellules, est:

$$E_{i,j}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} (n \cdot P_{i,j}(n,t))$$

$$= (\delta G_{i,j}(x,t) / \delta x) |_{x=1}$$

2. Cas où différenciation et transformation sont indépendantes de la division
- Non réversibilité

Au niveau cellulaire, un événement (par exemple, une division) peut se produire dans un intervalle de temps dt , avec une probabilité $\alpha_{i,j} dt$. $\alpha_{i,j}$ est la probabilité de division par unité de temps, propre à l'état (i,j) .

Pour une population de n cellules independantes, la probabilité d'observer une division dans dt est $n \cdot \alpha_{i,j} dt$ (ceci implique une distribution exponentielle pour l'intervalle de temps entre deux événements).

La probabilité de deux événements ou plus se produisant dans dt est de l'ordre de odt . Quand dt tend vers zéro odt peut être négligé.

Admettons, pour simplifier temporairement l'exposé, que seule la division puisse se produire et que les probabilités $P_{i,j}(n,t)$ d'avoir n cellules dans l'état i,j au temps t soient connues. La probabilité $P_{i,j}(n,t+dt)$ d'avoir n cellules dans l'état (i,j) au temps $(t+dt)$ peut être obtenue en considérant les deux seules possibilités:

- Il y a $n-1$ cellules au temps t et une division se produit durant dt . La probabilité correspondante est $P_{i,j}(n-1,t) \cdot (n-1) \cdot \alpha_{i,j} dt$.
- Il y a n cellules au temps t et rien ne se produit. La probabilité correspondante est $P_{i,j}(n,t) \cdot (1 - n \cdot \alpha_{i,j} dt)$.

$P_{i,j}(n,t+dt)$ est la somme des probabilités de ces deux situations mutuellement exclusives:

$$P_{i,j}(n,t+dt) = P_{i,j}(n-1,t) \cdot (n-1) \cdot \alpha_{i,j} dt + P_{i,j}(n,t) \cdot (1 - n \cdot \alpha_{i,j} dt)$$

Si, concurremment à la division, mort, différenciation ou transformation peuvent se produire:

$$\begin{aligned} P_{i,j}(n,t+dt) = & P_{i,j}(n-1,t) \cdot (n-1) \cdot \alpha_{i,j} dt + P_{i,j}(n+1,t) \cdot (n+1) \cdot \mu_{i,j} dt \\ & + P_{i,j}(n+1,t) \cdot (n+1) \cdot \beta_{i,j} dt + P_{i,j}(n+1,t) \cdot (n+1) \cdot \phi_{i,j} dt \\ & + P_{i,j}(n-1,t) \cdot \Sigma(n \cdot P_{i,j-1}(n,t)) \cdot \beta_{i,j-1} dt \\ & + P_{i,j}(n-1,t) \cdot \Sigma(n \cdot P_{i-1,j}(n,t)) \cdot \phi_{i-1,j} dt \\ & + P_{i,j}(n,t) \cdot (1 - n \cdot \alpha_{i,j} dt - n \cdot \mu_{i,j} dt - n \cdot \beta_{i,j} dt - n \cdot \phi_{i,j} dt \\ & - \Sigma(n \cdot P_{i,j-1}(n,t)) \cdot \beta_{i,j-1} dt - \Sigma(n \cdot P_{i-1,j}(n,t)) \cdot \phi_{i-1,j} dt) \quad (1) \end{aligned}$$

Les termes $\Sigma(n \cdot P_{i,j-1}(n,t))$ et $\Sigma(n \cdot P_{i-1,j}(n,t))$ proviennent du fait que certaines cellules peuvent venir d'un autre état, dans lequel il peut y avoir un nombre indéterminé de cellules. Un nombre infini de cas independants (un pour chaque nombre de cellules possible) doit être pris en compte, chacun d'eux avec une probabilité d'occurrence spécifique. Ces termes sont égaux à

l'espérance mathématique du nombre de cellules dans l'état correspondant. Ils seront désignés par $E_{i,j}(t)$ dans la suite.

L'équation (1) peut être réarrangée en:

$$\begin{aligned}
 \delta P_{i,j}(n,t)/\delta t &= P_{i,j}(n-1,t) \cdot (n-1) \cdot \alpha_{i,j} \\
 &+ P_{i,j}(n+1,t) \cdot (n+1) \cdot (\mu_{i,j} + \beta_{i,j} + \phi_{i,j}) \\
 &+ P_{i,j}(n-1,t) \cdot E_{i,j-1}(t) \cdot \beta_{i,j-1} \\
 &+ P_{i,j}(n-1,t) \cdot E_{i-1,j}(t) \cdot \phi_{i-1,j} \\
 &- P_{i,j}(n,t) \cdot n \cdot (\alpha_{i,j} + \mu_{i,j} + \beta_{i,j} + \phi_{i,j}) \\
 &- P_{i,j}(n,t) \cdot (E_{i,j-1}(t) \cdot \beta_{i,j-1} + E_{i-1,j}(t) \cdot \phi_{i-1,j}) \quad (2)
 \end{aligned}$$

Cette équation différentielle n'est pas solvable par récurrence, mais les fonctions génératrices de probabilité, $G_{i,j}(x,t)$, associées à $P_{i,j}(n,t)$, peuvent être utilisées.

Si l'on multiplie chaque terme dans l'équation (2) par x^n ($0 \leq x \leq 1$), et si l'on additionne ensemble toutes les équations (2) possibles, de $n = 0$ jusqu'à n infini, on obtient:

$$\begin{aligned}
 \Sigma(x^n \cdot \delta P_{i,j}(n,t)/\delta t) &= \alpha_{i,j} \Sigma(x^n \cdot (n-1) \cdot P_{i,j}(n-1,t)) \\
 &+ (\mu_{i,j} + \beta_{i,j} + \phi_{i,j}) \cdot \Sigma(x^n \cdot (n+1) \cdot P_{i,j}(n+1,t)) \\
 &+ E_{i,j-1}(t) \cdot \beta_{i,j-1} \cdot \Sigma(x^n \cdot P_{i,j}(n-1,t)) \\
 &+ E_{i-1,j}(t) \cdot \phi_{i-1,j} \cdot \Sigma(x^n \cdot P_{i,j}(n-1,t)) \\
 &- (\alpha_{i,j} + \mu_{i,j} + \beta_{i,j} + \phi_{i,j}) \cdot \Sigma(x^n \cdot n \cdot P_{i,j}(n,t)) \\
 &- (E_{i,j-1}(t) \cdot \beta_{i,j-1} + E_{i-1,j}(t) \cdot \phi_{i-1,j}) \cdot \Sigma(x^n \cdot P_{i,j}(n,t)) \quad (3)
 \end{aligned}$$

Où $\Sigma(x^n \cdot P_{i,j}(n,t)) = G_{i,j}(x,t)$,

et $\Sigma(x^n \cdot \delta P_{i,j}(n,t)/\delta t) = \delta G_{i,j}(x,t)/\delta t$.

Un réarrangement des sommes amène:

$$\begin{aligned}
 \delta G_{i,j}(x,t)/\delta t &= \alpha_{i,j} \cdot x^2 \cdot \Sigma(x^{n-2} \cdot (n-1) \cdot P_{i,j}(n-1,t)) \\
 &+ (\mu_{i,j} + \beta_{i,j} + \phi_{i,j}) \cdot \Sigma(x^n \cdot (n+1) \cdot P_{i,j}(n+1,t)) \\
 &+ E_{i,j-1}(t) \cdot \beta_{i,j-1} \cdot x \cdot \Sigma(x^{n-1} \cdot P_{i,j}(n-1,t)) \\
 &+ E_{i-1,j}(t) \cdot \phi_{i-1,j} \cdot x \cdot \Sigma(x^{n-1} \cdot P_{i,j}(n-1,t)) \\
 &- (\alpha_{i,j} + \mu_{i,j} + \beta_{i,j} + \phi_{i,j}) \cdot x \cdot \Sigma(x^{n-1} \cdot n \cdot P_{i,j}(n,t)) \\
 &- (E_{i,j-1}(t) \cdot \beta_{i,j-1} + E_{i-1,j}(t) \cdot \phi_{i-1,j}) \cdot \Sigma(x^n \cdot P_{i,j}(n,t)) \quad (4)
 \end{aligned}$$

Qui équivaut à:

$$\begin{aligned}
 \delta G_{1,j}(x,t)/\delta t &= \alpha_{1,j} \cdot x^2 \cdot \delta G_{1,j}(x,t)/\delta x + (\mu_{1,j} + \beta_{1,j} + \phi_{1,j}) \cdot \delta G_{1,j}(x,t)/\delta x \\
 &+ (E_{1,j-1}(t) \cdot \beta_{1,j-1} + E_{1-1,j}(t) \cdot \phi_{1-1,j}) \cdot x \cdot G_{1,j}(x,t) \\
 &- (\alpha_{1,j} + \mu_{1,j} + \beta_{1,j} + \phi_{1,j}) \cdot x \cdot \delta G_{1,j}(x,t)/\delta x \\
 &- (E_{1,j-1}(t) \cdot \beta_{1,j-1} + E_{1-1,j}(t) \cdot \phi_{1-1,j}) \cdot G_{1,j}(x,t)
 \end{aligned} \tag{5}$$

Finalement:

$$\begin{aligned}
 \delta G_{1,j}(x,t)/\delta t &= (1-x) \cdot (\mu_{1,j} + \beta_{1,j} + \phi_{1,j} - \alpha_{1,j} \cdot x) \cdot \delta G_{1,j}(x,t)/\delta x \\
 &- (1-x) \cdot E_{1,j-1}(t) \cdot \beta_{1,j-1} \cdot G_{1,j}(x,t) \\
 &- (1-x) \cdot E_{1-1,j}(t) \cdot \phi_{1-1,j} \cdot G_{1,j}(x,t)
 \end{aligned} \tag{6}$$

Il y a une équation (6) par état. Ces équations sont couplées par la relation:

$$E_{1,j}(t) = (\delta G_{1,j}(x,t)/\delta x) \Big|_{x=1}.$$

La probabilité d'avoir une cellule ou plus dans un état est égale à la probabilité de n'avoir pas zéro cellule dans cet état:

$$\sum_1^{\infty} P_{1,j}(n,t) = 1 - P_{1,j}(0,t),$$

et:

$$\begin{aligned}
 G_{1,j}(0,t) &= 0^0 \cdot P_{1,j}(0,t) + 0^1 \cdot P_{1,j}(1,t) + \dots \\
 &= P_{1,j}(0,t).
 \end{aligned}$$

$G_{1,j}(0,t)$ peut être obtenue en résolvant l'ensemble des équations (6).

3. Différentiation et transformation prenant place durant la division

Ici, différentiation et transformation ne modifient pas le nombre de cellules de l'état où elles se produisent (une des cellules filles change d'état, l'autre non).

L'équation (1) devient:

$$\begin{aligned}
 P_{i,j}(n,t+dt) = & P_{i,j}(n-1,t) \cdot (n-1) \cdot \alpha_{i,j} dt \\
 & + P_{i,j}(n+1,t) \cdot (n+1) \cdot \mu_{i,j} dt \\
 & + P_{i,j}(n,t) \cdot n \cdot \beta_{i,j} dt \\
 & + P_{i,j}(n,t) \cdot n \cdot \phi_{i,j} dt \\
 & + P_{i,j}(n-1,t) \cdot E_{i,j-1}(t) \cdot \beta_{i,j-1} dt \\
 & + P_{i,j}(n-1,t) \cdot E_{i-1,j}(t) \cdot \phi_{i-1,j} dt \\
 & + P_{i,j}(n,t) \cdot (1-n \cdot \alpha_{i,j} dt - n \cdot \mu_{i,j} dt - n \cdot \beta_{i,j} dt - n \cdot \phi_{i,j} dt \\
 & - E_{i,j-1}(t) \cdot \beta_{i,j-1} dt - E_{i-1,j}(t) \cdot \phi_{i-1,j} dt)
 \end{aligned} \tag{7}$$

Les termes contenant $\beta_{i,j}$ et $\phi_{i,j}$ s'annulent et l'équation finale est:

$$\begin{aligned}
 \delta G_{i,j}(x,t)/\delta t = & (1-x) \cdot (\mu_{i,j} - \alpha_{i,j} x) \cdot \delta G_{i,j}(x,t)/\delta x \\
 & - (1-x) \cdot E_{i,j-1}(t) \cdot \beta_{i,j-1} \cdot G_{i,j}(x,t) \\
 & - (1-x) \cdot E_{i-1,j}(t) \cdot \phi_{i-1,j} \cdot G_{i,j}(x,t)
 \end{aligned} \tag{8}$$

4. Réversibilité

La réversibilité de la différentiation et de la transformation introduit deux nouveaux termes. Si $\beta^{-1,j+1}$ et $\phi^{-1+1,j}$ sont, par unité de temps, les probabilités de réversion depuis les stades supérieurs, l'équation (8) devient:

$$\begin{aligned}
 \delta G_{i,j}(x,t)/\delta t = & (1-x) \cdot (\mu_{i,j} - \alpha_{i,j} x) \cdot \delta G_{i,j}(x,t)/\delta x \\
 & - (1-x) \cdot E_{i,j-1}(t) \cdot \beta_{i,j-1} \cdot G_{i,j}(x,t) \\
 & - (1-x) \cdot E_{i-1,j}(t) \cdot \phi_{i-1,j} \cdot G_{i,j}(x,t) \\
 & - (1-x) \cdot E_{i,j+1}(t) \cdot \beta^{-1,j+1} \cdot G_{i,j}(x,t) \\
 & - (1-x) \cdot E_{i+1,j}(t) \cdot \phi^{-1+1,j} \cdot G_{i,j}(x,t)
 \end{aligned} \tag{9}$$

5. Solution numérique des équations

Il est possible d'intégrer chaque équation dans le temps, sur une grille définie dans l'espace de la variable (x) de la fonction génératrice de probabilité.

Au temps $t = 0$ le nombre de cellules dans chaque état, ou la distribution de probabilité correspondante, est supposée connue, de telle sorte que $G_{i,j}(x,0)$ peut être calculée.

Lorsque le nombre de cellules est élevé il est préférable de travailler avec le logarithme de $G_{i,j}(x,t)$, dont les dérivées sont plus régulières.

Le passage d'une valeur fixe du nombre de cellules au temps zéro (sans incertitude associée) à une distribution de probabilité, au cours du premier pas, est un problème numérique difficile. Un gradient infini apparaît à $x = 0$ ($\ln G_{i,j}(0,0) = \ln P_{i,j}(0,0) = \ln(0)$ est infini alors que $\ln P_{i,j}(0,dt)$ a une valeur finie si la probabilité de mort, différenciation ou transformation est non-nulle). Ce problème peut être résolu en utilisant, au premier pas dans le temps, les solutions analytiques des équations (Chiang, 1980). L'utilisation des solutions analytiques est rendue possible par la connaissance précise de la situation au temps zéro.

6. Extension au problème des clones

Les sections précédentes ont décrit un moyen d'obtenir la probabilité d'avoir une cellule ou plus dans l'état cancéreux (ou tout autre état). Prendre cette probabilité comme probabilité de cancer revient à considérer qu'un organe est cancéreux aussitôt qu'une cellule y est transformée. Ceci peut être une approximation acceptable dans certains cas, mais en fait un cancer n'est détecté que lorsqu'il atteint une certaine taille.

La probabilité d'avoir un clone de un million de cellules ou plus dans un organe est une meilleure approximation de la probabilité de souffrir d'une tumeur cliniquement détectable dans cet organe.

Soit $P_{n,1}(n_c, t, \theta)$ la probabilité d'avoir un clone de n_c cellules dans l'état cancéreux $(n,1)$ au temps d'observation, t , quand la première cellule du clone apparaît au temps θ .

Au cours de chaque intervalle de temps, $d\theta$, une cellule cancéreuse peut apparaître par transformation d'une cellule de l'état $(n-1,1)$. La probabilité correspondante est égale à $\phi_{n-1,1} \cdot E_{n-1,1}(\theta) \cdot d\theta$.

La cellule cancéreuse ainsi formée peut se diviser, mourir, ou bien subir une transformation réverse. Des divisions successives conduisent à la formation d'un clone (les cellules ne sont pas supposées être mobiles).

La probabilité d'avoir n_c cellules en clone au temps t , est donnée par:

$$P_{n,1}(n_c, t) = \int_0^t P_{n,1}(n_c, t, \theta) \cdot \phi_{n-1,1} \cdot E_{n-1,1}(\theta) \cdot d\theta \quad (10)$$

Le terme $\phi_{n-1,1} \cdot E_{n-1,1}(\theta) \cdot d\theta$ peut être obtenu à chaque temps θ , tandis que $P_{n,1}(n_c, t, \theta)$ est obtensible analytiquement (le problème se réduisant au cas de division et mort, la transformation réverse étant équivalente à la mort).

La somme $\sum P_{n,1}(n, t)$ peut être calculée numériquement et est égale à la probabilité d'avoir un clone de n_c cellules ou plus à l'état cancéreux.

7. Formulation adoptée

Pour ce travail nous avons adopté la formulation suivante:

$$\delta G_{0,0}(x, t) / \delta t = (1-x) \cdot (\mu_{0,0} + \beta_{0,0} + \phi_{0,0} - \alpha_{0,0} \cdot x) \cdot \delta G_{0,0}(x, t) / \delta x \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \delta G_{1,0}(x, t) / \delta t &= (1-x) \cdot (\mu_{1,0} + \beta_{1,0} + \phi_{1,0} - \alpha_{1,0} \cdot x) \cdot \delta G_{1,0}(x, t) / \delta x \quad (12) \\ &- (1-x) \cdot E_{0,0}(t) \cdot \phi_{0,0} \cdot G_{0,0}(x, t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \delta G_{2,0}(x, t) / \delta t &= (1-x) \cdot (\mu_{2,0} + \beta_{2,0} + \phi_{2,0} - \alpha_{2,0} \cdot x) \cdot \delta G_{2,0}(x, t) / \delta x \quad (13) \\ &- (1-x) \cdot E_{1,0}(t) \cdot \phi_{1,0} \cdot G_{2,0}(x, t) \end{aligned}$$

ANNEXE 2

```
Program cinet (direcPrepar, cinetECalcul, cinetEModele, cinetERealite,  
              cinetSortie, Input, mappeEntree, mappeSortie, mtCarlEntree,  
              mtCarlSortie, optimEntree, optimSortie, Output,  
              varieEntree, varieSortie);
```

```
{-----  
Frederic Yves Bois  
CSE - 1 rue des Recollets - 57000 Metz - France.  
12 mai 1988.  
Version Turbo Pascal
```

Programme de simulations pharmacocinetiques.

La procedure principale est cinetique. Le programme interagit avec son environnement a travers une serie de text files.

Les files devant etre presentes sont celles qui apparaissent dans l'en-tete du programme.

Ces files ont un format fixe.

Les files "...sortie" contiennent les resultats.
Ce sont aussi des text files.

Le programme permet de faire des simulations simples ou une serie de calculs par variation de certains parametres. Il est aussi possible de faire des tabulation de fonctions dependant des resultats ou des simulations Monte-Carlo

Vfs signifie Var for speed : le parameter considere est passe par reference pour sauver espace et temps.

```
-----}  
Const maxData = 20; {c* pour varie, mappe, monteCarlo et optimise}
```

Type

```
{c* types generaux du programme principal : }
```

```
typedeTravail = (mapping, monteCarl, optimation, simulation, variation);
```

```
matData = Array [1..maxData] Of Real;
```

```
date = Record  
      jour, mois, an : Integer  
End;
```

```
unitChoisis = Record  
      numId : Integer;  
      valeur : Real;  
End;
```

```
choisis = File Of unitChoisis;
```

```
Var direcPrepar : Text;  
    cinetECalcul : Text;  
    cinetEModele : Text;  
    cinetERealite : Text;  
    cinetSortie : Text;  
    varieEntree : Text;  
    varieSortie : Text;  
    mtCarlEntree : Text;  
    mtCarlSortie : Text;  
    mappeEntree : Text;  
    mappeSortie : Text;  
    optimEntree : Text;  
    optimSortie : Text;
```

```
travail : typedeTravail;
```


(----- SEGMENTS DEPENDANTS DE CINETIQUE)

```
Procedure cinetique (Var cinetECalcul : Text;  
                   Var cinetEModele : Text;  
                   Var cinetERealite : Text;  
                   Var cinetSortie : Text);
```

(-----
Solves the system of differential equations describing the kinetic
comportement of a chemical in a living organism. Concentrations of the
different species of the chemical are computed. Concentrations are mapped
on a 2 dimensional space : "compartment" and "compound type" (cf procedure
calcDeriv). The set of equations is contained in procedure calcDeriv
-----)

```
Const nbrComparMax = 13; (c* max nbr of model compartments)  
      nbrComposMax = 6; (c* max nbr of compound followed)  
      dim1Max = 50; (c* max nbr of equations really computed)
```

Type

(c* types for cinetique itself :)

(c* couples (i,j) a ne pas traiter)

speciaux = Array [1..nbrComparMax] Of Set Of 1..nbrComposMax;

paramCinName = (vo1, vo2, vo3, vo4, vo5, vo6, vo7, vo8, vo9, vo10,
 vo11, vo12, vo13, (volumes)

a1f2, a2f1, a3f4, a4f5, a4f6, a4f7, a4f8, a4f10,
a4f12, a5f13, a6f13, a7f13, a8f9, a8f13, a10f12,
a11f10, a12f11, a12f13, a13f3, (flux compose parent)

a2e3, (ctes d'equilibre instantane)

bfg3, bfg5, bfg6, bfg7, bfg8, bfg10, bfg12, (fixation
a l'ADN)

bfp3, bfp5, bfp6, bfp7, bfp8, bfp10, bfp12, (fixation
aux proteines)

vac3, vac5, vac6, vac7, vac8, vac10, vac12,
(Vmax d'activation)

kac3, kac5, kac6, kac7, kac8, kac10, kac12,
(Km d'activation)

vdx3, vdx5, vdx6, vdx7, vdx8, vdx10, vdx12,
(Vmax detoxification)

kdx3, kdx5, kdx6, kdx7, kdx8, kdx10, kdx12,
(Km detoxification)

vre3, vre5, vre6, vre7, vre8, vre10, vre12,
(Vmax reparation)

kre3, kre5, kre6, kre7, kre8, kre10, kre12);
(Km reparation)

paramRec = Record

```
  nbrCompar : Integer;  
  nbrCompos : Integer;  
  enfer     : speciaux;  
  kc        : Array [vo1..kre12] Of Real;  
End;
```

(c* types for procedure difsub :)

```
matType1 = Array [1..dim1Max] Of Real;  
matType2 = Array [1..8] Of Real;  
matType3 = Array [1..7] Of Real;  
matType11 = Array [1..dim1Max] Of matType1;  
matType31 = Array [1..7] Of matType1;  
matType543 = Array [1..2] Of Array [1..3] Of matType3;
```

oldsRec = Record

```
derivold      : matType31;  
errorold     : matType1;  
hold         : Real;  
hPreviousold : Real;  
currOrderold : Integer;  
told        : Real;  
yold        : matType1  
End;
```

```
coefsRec = Record  
  a      : matType2;  
  bnd    : Real;  
  e      : Real;  
  eup    : Real;  
  edwn   : Real;  
  enq1   : Real;  
  enq2   : Real;  
  enq3   : Real;  
  pertst : matType543  
End;
```

```
utilsRec = Record  
  currOrder      : Integer;  
  flagsaveEval  : Integer;  
  hPrevious      : Real;  
  nbrStepBeforModif : Integer;  
  psave         : matType11;  
  scalFact      : Real  
End;
```

```
memRec = Record  
  olds : oldsRec;  
  coefs : coefsRec;  
  utils : utilsRec  
End;
```

Label 666; (* fin de procedure pour sortie rapide)

```
Var  
deltaEnregis : Real;  
deriv        : matType31;  
errorBound   : Real;  
error        : matType1;  
expoSchedule : Integer;  
incredMin    : Real;  
incredMax    : Real;  
incredTemps  : Real;  
jstart       : Integer;  
kflag        : Integer;  
tChangeExpo : Real;  
maxder       : Integer;  
mem          : memRec;  
method       : Integer;  
nbrEq        : Integer;  
param        : paramRec;  
temps        : Real;  
tempsFinal   : Real;  
tempsInitial : Real;  
tOutput      : Real;  
y            : matType1;  
yInterpole   : matType1;  
ymax        : matType1;
```

```
(-----)  
Procedure initCinet (Var cinetEC      : Text;  
                    Var cinetEM      : Text;  
                    Var cinetER      : Text;  
                    Var cinetS      : Text;  
                    Var errorBound   : Real;  
                    Var deltaEnregis : Real;  
                    Var incremMin    : Real;
```

```
Var incremMax      : Real;  
Var incremTemps    : Real;  
Var maxDer         : Integer;  
Var method         : Integer;  
Var nbrEq          : Integer;  
Var param          : paramRec;  
Var tempsInitial   : Real;  
Var tempsFinal     : Real;  
Var y              : matType1);
```

Assign initial values to the above variables by reading of the text files
cinetEC, M and R. A copy of the most important variables is made in the
results file cinets

Type

```
espaceReel2D = Array [1..nbrComparMax,1..nbrComposMax] Of Real;
```

```
Var i, j, k        : Integer;  
    n              : paramCinName;  
nbrSpeciauxI      : Integer;  
nbrSpeciauxJ      : Integer;  
nbrdYaChanger     : Integer;  
nbrdYaMarquer     : Integer;  
rangYi            : Integer;  
rangYj            : Integer;  
reference          : date;  
tailleFichierS    : Integer;  
tempo             : Real;  
yTempo            : espaceReel2D; (for using the 2D structure)
```

Begin

```
(Write ('dans procedure initCinet OK ? : '); Readln (feuert);)
```

```
Reset (cinetEC); Reset (cinetEM); Reset (cinetER);
```

```
With param, reference Do  
Begin
```

```
(c* lit cinetECcalcul : )  
Readln (cinetEC);  
Readln (cinetEC); Readln (cinetEC, jour, mois, an);  
Readln (cinetEC); Readln (cinetEC, incremTemps);  
Readln (cinetEC); Readln (cinetEC, incremMin);  
Readln (cinetEC); Readln (cinetEC, incremMax);  
Readln (cinetEC); Readln (cinetEC, errorBound);  
Readln (cinetEC); Readln (cinetEC, tempo);  
maxder := Round( tempo);
```

```
Readln (cinetEC); Readln (cinetEC, tempo);  
method := Round( tempo);
```

```
Readln (cinetEC); Readln (cinetEC, tempo);  
tailleFichierS := Round( tempo);
```

```
(c* lit cinetEModele : )  
Readln (cinetEM);  
Readln (cinetEM); Readln (cinetEM, tempo);  
nbrCompar := Round( tempo);
```

```
Readln (cinetEM); Readln (cinetEM, tempo);  
nbrCompos := Round( tempo);
```

```
For n := vo1 To kre12 Do  
Begin
```

```
    Readln (cinetEM); Readln (cinetEM, kc[n]);
```

```
End;
```

```
For i := 1 To nbrCompar Do enfer[i] := [];
```

```
(c* lit cinetERealite : )  
Readln (cinetER);  
Readln (cinetER); Readln (cinetER, tempsInitial);
```

```
Readln (cinetER); Readln (cinetER, tempsFinal);

For i := 1 To nbrCompar Do
For j := 1 To nbrCompos Do
  If Not (j In enfer[i]) Then yTempo[i,j] := 0;

Readln (cinetER); Readln (cinetER, tempo);
nbrdYachanger := Round( tempo);

For i := 1 To nbrdYaChanger Do
Begin
  Readln (cinetER);
  Readln (cinetER, rangYi, rangYj, yTempo[rangYi,rangYj])
End;

(c* put yTempo[i,j] in a linear matrix y[i] : )
nbrEq := 0;
For i := 1 To nbrCompar Do
  For j := 1 To nbrCompos Do
    If Not (j In enfer[i])
    Then Begin
      nbrEq := nbrEq + 1;
      y[nbrEq] := yTempo[i,j]
    End;

deltaEnregis := (tempsFinal - tempsInitial) / (tailleFichierS - 1);

Rewrite (cinetS);

Writeln (cinetS, 'Resultats de cinetique');
Writeln (cinetS, 'Date :');
Write (cinetS, jour:espace( jour), ' ');
Write (cinetS, mois:espace( mois), ' ');
Writeln (cinetS, an :espace( an));

Writeln (cinetS, 'Nbr d''x enregistres : ');
Writeln (cinetS, tailleFichierS);
Writeln (cinetS, 'Nbr d''y :');
Writeln (cinetS, nbrEq);
Writeln (cinetS);

End (de with)
End; (de procedure initCinet)
(-----)

(-----)
(pour chlorure de vinyle)

Procedure calcDeriv (Var param : paramRec; (Vfs)
                   Var temps : Real; (Vfs)
                   Var yOut : matType1;
                   Var deriv : matType1);
(-----)

This procedure contains the differential equation to solve.
The programmed case describes the flow limited diffusion of a parent
compound. The parent compound is unable to be directly detoxified or to
fix itself to proteins or genetic material : this is the privilege of
the active metabolite, which in turn is not allowed to diffuse.

Signification of the y :
y[1,] : conc. de compose dans l'air
y[2,] : conc. dans l'air alveolaire du poumon
y[3,] : conc. dans le poumon
y[4,] : conc. dans le sang arteriel
y[5,] : conc. dans les org. maigres bien perfuses
y[6,] : conc. dans les org. gras mal perfuses
y[7,] : conc. dans les org. gras bien perfuses
y[8,] : conc. dans le rein
y[9,] : quantite dans l'urine
y[10,] : conc. dans les tissus du tractus g.i.
y[11,] : conc. dans la lumiere intestinale
```

y[12,] : conc. dans le foie
 y[13,] : conc. dans le sang veineux

y[,1] : conc. de compose parent
 y[,2] : conc. de metabolite actif
 y[,3] : conc. de metabolite non toxique
 y[,4] : conc. de produit fixe aux proteines
 y[,5] : conc. de produit fixe a l'ADN
 y[,6] : integrale de la conc. de produit fixe a l'ADN

-----)
 Type espaceReel2D = Array [1..nbrComparMax,1..nbrComposMax] Of Real;

Var i, j, k : Integer;
 der : espaceReel2D;
 y : espaceReel2D;

Begin

(Write ('dans calcDeriv : OK ?'); Readln (feuert);)

With param Do

Begin

(c* translate yOut (1D) into y (2D) :)

k := 0;
 For i := 1 To nbrCompar Do
 For j := 1 To nbrCompos Do
 If Not (j In enfer[i]) Then
 Begin
 k := k + 1;
 y[i,j] := yOut[k]
 End;

(c* compute equilibria : 2 et 3 en equilibre :)

y[2,1] := (y[2,1] * kc[vo2] + y[3,1] * kc[vo3]) /
 (kc[vo2] + kc[vo3] / kc[a2e3]);

y[3,1] := y[2,1] / kc[a2e3];

(c* compute the derivatives :)

For i := 1 To nbrCompar Do
 Case i Of

(c* air -----)

1 : Begin

j := 1;
 If Not (j In enfer[i]) Then
 der[1,1] := 0; (concentration air invariable pour v.c.)
 (sinon (kc[a2f1] * y[2,1] - kc[a1f2] * y[1,1]) / kc[vo1]);
 End;

(c* air alveolaire -----)

2 : Begin

j := 1;
 If Not (j In enfer[i]) Then
 der[2,1] := (kc[a1f2] * y[1,1] - kc[a2f1] * y[2,1]) / kc[vo2];
 End;

(c* poumon -----)

3 : For j := 1 To nbrCompos Do

If Not (j In enfer[i]) Then

Case j Of

1 :

der[3,1] := (kc[a13f3] * y[13,1] - kc[a3f4] * y[3,1]) / kc[vo3] -
 kc[vac3] * y[3,1] / (kc[kac3] + y[3,1]);

2 :

der[3,2] := kc[vac3] * y[3,1] / (kc[kac3] + y[3,1]) -
 kc[vdx3] * y[3,2] / (kc[kdx3] + y[3,2]) -
 kc[bfp3] * y[3,2] - kc[bfg3] * y[3,2];

3 :

```

der[3,3] := kc[vdx3] * y[3,2] / (kc[kdx3] + y[3,2]);

      4 :
der[3,4] := kc[bfp3] * y[3,2];

      5 :
der[3,5] := kc[bfg3] * y[3,2] - kc[vre3] * y[3,5] / (kc[kre3] + y[3,5]);

      6 :
der[3,6] := y[3,5];
      End; (de case j)

(c* arterial blood -----)
      4 : Begin
          j := 1;
          If Not (j In enfer[i]) Then
der[4,1] := (kc[a3f4] * y[3,1] - kc[a4f5] * y[4,1] -
            kc[a4f6] * y[4,1] - kc[a4f7] * y[4,1] -
            kc[a4f8] * y[4,1] - kc[a4f10] * y[4,1] -
            kc[a4f12] * y[4,1]) / kc[vo4];
          End;

(c* muscles -----)
      5 : For j := 1 To nbrCompos Do
          If Not (j In enfer[i]) Then
              Case j Of
                  1 :
der[5,1] := (kc[a4f5] * y[4,1] - kc[a5f13] * y[5,1]) / kc[vo5] -
            kc[vac5] * y[5,1] / (kc[kac5] + y[5,1]);

                  2 :
der[5,2] := kc[vac5] * y[5,1] / (kc[kac5] + y[5,1]) -
            kc[vdx5] * y[5,2] / (kc[kdx5] + y[5,2]) -
            kc[bfp5] * y[5,2] - kc[bfg5] * y[5,2];

                  3 :
der[5,3] := kc[vdx5] * y[5,2] / (kc[kdx5] + y[5,2]);

                  4 :
der[5,4] := kc[bfp5] * y[5,2];

                  5 :
der[5,5] := kc[bfg5] * y[5,2] - kc[vre5] * y[5,5] / (kc[kre5] + y[5,5]);

                  6 :
der[5,6] := y[5,5];
              End; (de case j)

(c* gras mal perfuses -----)
      6 : Begin
          j := 1;
          If Not (j In enfer[i]) Then
der[6,1] := (kc[a4f6] * y[4,1] - kc[a6f13] * y[6,1]) / kc[vo6];
          End;

(c* visceres -----)
      7 : For j := 1 To nbrCompos Do
          If Not (j In enfer[i]) Then
              Case j Of
                  1 :
der[7,1] := (kc[a4f7] * y[4,1] - kc[a7f13] * y[7,1]) / kc[vo7] -
            kc[vac7] * y[7,1] / (kc[kac7] + y[7,1]);

                  2 :
der[7,2] := kc[vac7] * y[7,1] / (kc[kac7] + y[7,1]) -
            kc[vdx7] * y[7,2] / (kc[kdx7] + y[7,2]) -
            kc[bfp7] * y[7,2] - kc[bfg7] * y[7,2];

                  3 :
der[7,3] := kc[vdx7] * y[7,2] / (kc[kdx7] + y[7,2]);

                  4 :

```

der[7,4] := kc[bfp7] * y[7,2];

5 :

der[7,5] := kc[bf97] * y[7,2] - kc[vre7] * y[7,5] / (kc[kre7] + y[7,5]);

6 :

der[7,6] := y[7,5];
End; (de case j)

(c* rein -----)

8 : For j := 1 To nbrCompos Do
If Not (j In enfer[i]) Then
Case j Of

1 :

der[8,1] := (kc[a4f8] * y[4,1] - kc[a8f13] * y[8,1] -
kc[a8f9] * y[8,1]) / kc[vo8] -
kc[vac8] * y[8,1] / (kc[kac8] + y[8,1]);

2 :

der[8,2] := kc[vac8] * y[8,1] / (kc[kac8] + y[8,1]) -
kc[vdx8] * y[8,2] / (kc[kdx8] + y[8,2]) -
kc[bf98] * y[8,2] - kc[bf8] * y[8,2];

3 :

der[8,3] := kc[vdx8] * y[8,2] / (kc[kdx8] + y[8,2]);

4 :

der[8,4] := kc[bf98] * y[8,2];

5 :

der[8,5] := kc[bf8] * y[8,2] - kc[vre8] * y[8,5] / (kc[kre8] + y[8,5]);

6 :

der[8,6] := y[8,5];
End; (de case j)

(c* urine, masse -----)

9 : Begin

j := 1;

If Not (j In enfer[i]) Then

der[9,1] := kc[a8f9] * y[8,1];
End;

(c* gastro-intestinal tract -----)

10: For j := 1 To nbrCompos Do

If Not (j In enfer[i]) Then

Case j Of

1 :

der[10,1] := (kc[a4f10] * y[4,1] + kc[a11f10] * y[11,1] -
kc[a10f12] * y[10,1]) / kc[vo10] -
kc[vac10] * y[10,1] / (kc[kac10] + y[10,1]);

2 :

der[10,2] := kc[vac10] * y[10,1] / (kc[kac10] + y[10,1]) -
kc[vdx10] * y[10,2] / (kc[kdx10] + y[10,2]) -
kc[bf910] * y[10,2] - kc[bf10] * y[10,2];

3 :

der[10,3] := kc[vdx10] * y[10,2] / (kc[kdx10] + y[10,2]);

4 :

der[10,4] := kc[bf910] * y[10,2];

5 :

der[10,5] := kc[bf10] * y[10,2] - kc[vre10] * y[10,5] / (kc[kre10] +
y[10,5]);

6 :

der[10,6] := y[10,5];
End; (de case j)

(c* lumen -----)

```

11: Begin
      j := 1;
      If Not (j In enfer[i]) Then
der[11,1] := (kc[a12f11] * y[12,1] - kc[a11f10] * y[11,1]) / kc[vo11];
      End;

(c* foie -----)
12: For j := 1 To nbrCompos Do
      If Not (j In enfer[i]) Then
      Case j Of
        1 :
der[12,1] := (kc[a4f12] * y[4,1] + kc[a10f12] * y[10,1] -
      kc[a12f11] * y[12,1] - kc[a12f13] * y[12,1]) / kc[vo12] -
      kc[vac12] * y[12,1] / (kc[kac12] + y[12,1]);

        2 :
der[12,2] := kc[vac12] * y[12,1] / (kc[kac12] + y[12,1]) -
      kc[vdx12] * y[12,2] / (kc[kdx12] + y[12,2]) -
      kc[bfp12] * y[12,2] - kc[bfg12] * y[12,2];

        3 :
der[12,3] := kc[vdx12] * y[12,2] / (kc[kdx12] + y[12,2]);

        4 :
der[12,4] := kc[bfp12] * y[12,2];

        5 :
der[12,5] := kc[bfg12] * y[12,2] - kc[vre12] * y[12,5] /
      (kc[kre12] + y[12,5]);

        6 :
der[12,6] := y[12,5];
      End; {de case j}

(c* sang veineux -----)
13: Begin
      j := 1;
      If Not (j In enfer[i]) Then
der[13,1] := (kc[a5f13] * y[5,1] + kc[a6f13] * y[6,1] +
      kc[a7f13] * y[7,1] + kc[a8f13] * y[8,1] +
      kc[a12f13] * y[12,1] - kc[a13f3] * y[13,1]) / kc[vo13];
      End;

      End; {de case i}

(-----)

(c* write der (2D) into deriv (1D) : )

k := 0;
For i := 1 To nbrCompar Do
For j := 1 To nbrCompos Do
      If Not (j In enfer[i]) Then
      Begin
        k := k + 1;
        yOut[k] := y[i,j];
        deriv[k] := der[i,j];
      End;

      End; {de with}
End; {de procedure calcDeriv}

(-----)

(-----)
(pour composés non volatils des eaux)

Procedure calcDeriv2 (Var param : paramRec;      (Vfs)
      Var temps : Real;      (Vfs)
      Var yOut : matType1;      (Vfs)
      Var deriv : matType1);

(-----)
This procedure contains the differential equation to solve.

```


The programmed case describes the flow limited diffusion of a parent compound. The parent compound is unable to be directly detoxified or to fix itself to proteins or genetic material : this is the privilege of the active metabolite, which in turn is not allowed to diffuse.

Signification of the y :

y[1,] : conc. de compose dans l'air
 y[2,] : conc. dans l'air alveolaire du poumon
 y[3,] : conc. dans le poumon
 y[4,] : conc. dans le sang arteriel
 y[5,] : conc. dans les org. maigres bien perfuses
 y[6,] : conc. dans les org. gras mal perfuses
 y[7,] : conc. dans les org. gras bien perfuses
 y[8,] : conc. dans le rein
 y[9,] : quantite dans l'urine
 y[10,] : conc. dans les tissus du tractus g.i.
 y[11,] : conc. dans la lumiere intestinale
 y[12,] : conc. dans le foie
 y[13,] : conc. dans le sang veineux

y[,1] : conc. de compose parent
 y[,2] : conc. de metabolite actif
 y[,3] : conc. de metabolite non toxique
 y[,4] : conc. de produit fixe aux proteines
 y[,5] : conc. de produit fixe a l'ADN
 y[,6] : integrale de la conc. de produit fixe a l'ADN

-----)
 Type espaceReel2D = Array [1..nbrComparMax,1..nbrComposMax] Of Real;

Var i, j, k : Integer;
 der : espaceReel2D;
 y : espaceReel2D;

Begin

(Write ('dans calcDeriv2 : OK ?'); Readln (feuert);)

With param Do

Begin

(c* translate yOut (1D) into y (2D) :)

k := 0;
 For i := 1 To nbrCompar Do
 For j := 1 To nbrCompos Do
 If Not (j In enfer[i]) Then
 Begin
 k := k + 1;
 y[i,j] := yOut[k]
 End;

(c* compute the derivatives :)

For i := 1 To nbrCompar Do
 Case i Of

(c* air -----)
 1 : Begin
 j := 1;
 If Not (j In enfer[i]) Then
 der[1,1] := (kc[a2f1] * y[2,1] - kc[a1f2] * y[1,1]) / kc[vo1];
 End;

(c* air alveolaire -----)
 2 : Begin
 j := 1;
 If Not (j In enfer[i]) Then
 der[2,1] := (kc[a1f2] * y[1,1] - kc[a2f1] * y[2,1]) / kc[vo2];
 End;

(c* poumon -----)
 3 : For j := 1 To nbrCompos Do
 If Not (j In enfer[i]) Then
 Case j Of
 1 :

```
der[3,1] := (kc[a13f3] * y[13,1] - kc[a3f4] * y[3,1]) / kc[vo3] -
            kc[vdx3] * y[3,1] / (kc[kdx3] + y[3,1]) -
            kc[bfp3] * y[3,1] - kc[bfg3] * y[3,1];
```

3 :

```
der[3,3] := kc[vdx3] * y[3,1] / (kc[kdx3] + y[3,1]);
```

4 :

```
der[3,4] := kc[bfp3] * y[3,1];
```

5 :

```
der[3,5] := kc[bfg3] * y[3,1] - kc[vre3] * y[3,5] / (kc[kre3] + y[3,5]);
```

6 :

```
der[3,6] := y[3,5];
End; (de case j)
```

(c* arterial blood -----)

4 : Begin

j := 1;

If Not (j In enfer[i]) Then

```
der[4,1] := (kc[a3f4] * y[3,1] - kc[a4f5] * y[4,1] -
            kc[a4f6] * y[4,1] - kc[a4f7] * y[4,1] -
            kc[a4f8] * y[4,1] - kc[a4f10] * y[4,1] -
            kc[a4f12] * y[4,1]) / kc[vo4];
End;
```

(c* muscles -----)

5 : For j := 1 To nbrCompos Do

If Not (j In enfer[i]) Then

Case j Of

1 :

```
der[5,1] := (kc[a4f5] * y[4,1] - kc[a5f13] * y[5,1]) / kc[vo5] -
            kc[vdx5] * y[5,1] / (kc[kdx5] + y[5,1]) -
            kc[bfp5] * y[5,1] - kc[bfg5] * y[5,1];
```

3 :

```
der[5,3] := kc[vdx5] * y[5,1] / (kc[kdx5] + y[5,1]);
```

4 :

```
der[5,4] := kc[bfp5] * y[5,1];
```

5 :

```
der[5,5] := kc[bfg5] * y[5,1] - kc[vre5] * y[5,5] / (kc[kre5] + y[5,5]);
```

6 :

```
der[5,6] := y[5,5];
End; (de case j)
```

(c* gras mal perfuses -----)

6 : Begin

j := 1;

If Not (j In enfer[i]) Then

```
der[6,1] := (kc[a4f6] * y[4,1] - kc[a6f13] * y[6,1]) / kc[vo6];
End;
```

(c* visceres -----)

7 : For j := 1 To nbrCompos Do

If Not (j In enfer[i]) Then

Case j Of

1 :

```
der[7,1] := (kc[a4f7] * y[4,1] - kc[a7f13] * y[7,1]) / kc[vo7] -
            kc[vdx7] * y[7,1] / (kc[kdx7] + y[7,1]) -
            kc[bfp7] * y[7,1] - kc[bfg7] * y[7,1];
```

3 :

```
der[7,3] := kc[vdx7] * y[7,1] / (kc[kdx7] + y[7,1]);
```

4 :

```
der[7,4] := kc[bfp7] * y[7,1];
```

5 :

der[7,5] := kc[bfg7] * y[7,1] - kc[vre7] * y[7,5] / (kc[kre7] + y[7,5]);

6 :

der[7,6] := y[7,5];
End; (de case j)

(c* rein -----)

8 : For j := 1 To nbrCompos Do
If Not (j In enfer[i]) Then
Case j Of

1 :

der[8,1] := (kc[a4f8] * y[4,1] - kc[a8f13] * y[8,1] -
kc[a8f9] * y[8,1]) / kc[vo8] -
kc[vdx8] * y[8,1] / (kc[kdx8] + y[8,1]) -
kc[bfp8] * y[8,1] - kc[bfg8] * y[8,1];

3 :

der[8,3] := kc[vdx8] * y[8,1] / (kc[kdx8] + y[8,1]);

4 :

der[8,4] := kc[bfp8] * y[8,1];

5 :

der[8,5] := kc[bfg8] * y[8,1] - kc[vre8] * y[8,5] / (kc[kre8] + y[8,5]);

6 :

der[8,6] := y[8,5];
End; (de case j)

(c* urine, masse -----)

9 : Begin

j := 1;

If Not (j In enfer[i]) Then

der[9,1] := kc[a8f9] * y[8,1];

End;

(c* gastro-intestinal tract -----)

10: For j := 1 To nbrCompos Do
If Not (j In enfer[i]) Then
Case j Of

1 :

der[10,1] := (kc[a4f10] * y[4,1] + kc[a11f10] * y[11,1] -
kc[a10f12] * y[10,1]) / kc[vo10] -
kc[vdx10] * y[10,1] / (kc[kdx10] + y[10,1]) -
kc[bfp10] * y[10,1] - kc[bfg10] * y[10,1];

3 :

der[10,3] := kc[vdx10] * y[10,1] / (kc[kdx10] + y[10,1]);

4 :

der[10,4] := kc[bfp10] * y[10,1];

5 :

der[10,5] := kc[bfg10] * y[10,1] - kc[vre10] * y[10,5] /
(kc[kre10] + y[10,5]);

6 :

der[10,6] := y[10,5];
End; (de case j)

(c* lumen -----)

11: Begin

j := 1;

If Not (j In enfer[i]) Then

der[11,1] := (kc[a12f11] * y[12,1] - kc[a11f10] * y[11,1]) / kc[vo11];

End;

(c* foie -----)

12: For j := 1 To nbrCompos Do
If Not (j In enfer[i]) Then
Case j Of

1 :

```

der[12,1] := (kc[a4f12] * y[4,1] + kc[a10f12] * y[10,1] -
             kc[a12f11] * y[12,1] - kc[a12f13] * y[12,1]) / kc[vo12] -
             kc[vdx12] * y[12,1] / (kc[kdx12] + y[12,1]) -
             kc[bf12] * y[12,1] - kc[bf12] * y[12,1];

3 :
der[12,3] := kc[vdx12] * y[12,1] / (kc[kdx12] + y[12,1]);

4 :
der[12,4] := kc[bf12] * y[12,1];

5 :
der[12,5] := kc[bf12] * y[12,1] - kc[vre12] * y[12,5] /
             (kc[kre12] + y[12,5]);

6 :
der[12,6] := y[12,5];
End; (de case j)

```

```

(c* sang veineux -----)
13: Begin
    j := 1;
    If Not (j In enfer[i]) Then
der[13,1] := (kc[a5f13] * y[5,1] + kc[a6f13] * y[6,1] +
             kc[a7f13] * y[7,1] + kc[a8f13] * y[8,1] +
             kc[a12f13] * y[12,1] - kc[a13f3] * y[13,1]) / kc[vo13];
    End;
End; (de case i)
(-----)

```

(c* write der (2D) into deriv (1D) :)

```

k := 0;
For i := 1 To nbrCompar Do
For j := 1 To nbrCompos Do
    If Not (j In enfer[i]) Then
        Begin
            k := k + 1;
            deriv[k] := der[i,j];
        End;
End; (de with)
End; (of procedure calcDeriv2)
(-----)

```

```

(-----)
Procedure calcJacob (Var n : Integer; (Vfs)
                   Var param : paramRec; (Vfs)
                   Var t : Real; (Vfs)
                   Var y : matType1; (Vfs)
                   Var psave : matType1);
(-----)

```

```

Called by difsub. Must return the jacobian of the system of equations to be
solved.
(-----)
Begin
    (Write ('dans procedure calcJacob : OK ? ');)
    (non utilisee)
End; (de calcJacob)
(-----)

```

```

(-----)
Procedure matinv (Var mat : matType1;
                dim : Integer;
                Var det : Real);
(-----)

```

This subroutine is based on the SSP subroutine of the same name. It is designed to invert a general matrix.

mat.....Input matrix, modified in the computation.
 type matrixType11, square, is defined above
dim.....The size of the square matrix mat
det.....On output, the determinant of mat. A zero
 determinant indicates a singular matrix

The Gauss Jordan technique with pivoting on the largest elements is used.

The following type must be defined in the calling program :

```
Const
    dim1Max = ...; (maximum value for dim)
Type
    matType11 = Array [1..dim1Max] Of Array [1..dim1Max] Of Real;
-----)
Type table1 = Array [1..dim1Max] Of Integer;

Label 666; {c* label de fin de procedure pour fast exit}

Var  tempo, pivot : Real;
     ipivot       : table1; (index de ligne)
     jpivot       : table1; (index de colonne)
     i, j, k      : Integer;

Begin
    (Writeln ('dans procedure matinv : OK ? '));

    det := 1; {c* initialisation}

    {c* parcourir la diagonale en croissant : }
    For k := 1 To dim Do
    Begin
        pivot := mat[k][k];
        ipivot[k] := k;
        jpivot[k] := k;

        {c* compare pivot aux elem de la mineure : }
        For i := k To dim Do
        Begin
            For j := k To dim Do
            Begin
                If Abs( mat[i][j] ) > Abs( pivot )
                Then
                Begin
                    pivot := mat[i][j];
                    ipivot[k] := i;
                    jpivot[k] := j;
                End
            End
        End
    End;

    {c* interchange columns if pivot is not
     the diagonal elem. number k : }
    j := jpivot[k];
    If j > k
    Then
    Begin
        For i := 1 To dim Do
        Begin
            tempo := - mat[i][k];
            mat[i][k] := mat[i][j];
            mat[i][j] := tempo
        End
    End;

    {c* interchange lines if pivot is not
     the diagonal elem. number k : }
    i := ipivot[k];
    If i > k
    Then
    Begin
        For j := 1 To dim Do
```

```
Begin
  tempo := - mat[k][j];
  mat[k][j] := mat[i][j];
  mat[i][j] := tempo;
End
End;

(c* divide line k by minus pivot, but the element number k : )

If pivot = 0 (c* singular matrix, det = 0, resume and quit)
Then
Begin
  det := 0;
  For i := 1 To dim Do
    For j := 1 To dim Do
      mat[i][j] := 0;
    Goto 666
  End
End

Else
  For j := 1 To dim Do
    If Not (j = k)
    Then
    Begin
      mat[k][j] := mat[k][j] / (- pivot);
    End;
  End;

(c* reduce matrix : )
  For j := 1 To dim Do
  Begin
    tempo := mat[k][j];
    For i := 1 To dim Do
      If Not ((i = k) Or (j = k))
      Then
        mat[i][j] := mat[i][j] + tempo * mat[i][k]
      End;
    End;
  End;

(c* divide column number k by pivot, then product of pivots,
then replace pivot by reciprocal : )
  For i := 1 To dim Do
    If Not (i = k)
    Then
      mat[i][k] := mat[i][k] / pivot;
  End;

  det := det * pivot;

  mat[k][k] := 1 / pivot;

End; (de for k)

(c* final line and column interchange : )
For k := (dim - 1) Downto 1 Do
Begin
  If jpivot[k] > k
  Then
    For j := 1 To dim Do
    Begin
      tempo := mat[k][j];
      mat[k][j] := - mat[jpivot[k]][j];
      mat[jpivot[k]][j] := tempo;
    End;
  End;

  If ipivot[k] > k
  Then
    For i := 1 To dim Do
    Begin
      tempo := mat[i][k];
      mat[i][k] := - mat[i][ipivot[k]];
      mat[i][ipivot[k]] := tempo;
    End;
  End;

End; (de for k)
```

666: (c* quick exit for singular matrix)

End; (de procedure matinv)

(-----)

(-----)

(\$I difsub.pas)

(-----)

```

Procedure interpolate (Var deriv      : matType31; (Vfs)
                      Var incremTemps : Real;    (Vfs)
                      Var nbrEq       : Integer;  (Vfs)
                      Var mem         : memRec;   (Vfs)
                      Var temps       : Real;    (Vfs)
                      Var tToReach    : Real;    (Vfs)
                      Var y           : matType1; (Vfs)

```

Var yInterpole : matType1);

(-----)

Deriv[j,i] contains the j-th derivative of y[i] scaled by h**j/factorial(j) where h is the current step size.

This procedure interpolates to non mesh points using these values.

If the current step size is h and the value at t + e is needed, form s = e/h, and then compute

$$y[i][t+e] = y[i] + \sum_{j=1}^{j=nq} \text{deriv}[j,i] * (s**j)$$

(-----)

```

Var i, j : Integer;
    s    : Real;
    temp1 : Real;
    temp2 : Real;

```

Begin

(Write ('dans procedure interpolate OK ? : '); Readln (feuert));)

If temps = tToReach

Then

 yInterpole := y

Else

Begin

 s := (tToReach - temps) / incremTemps;

 For i := 1 To nbrEq Do

 Begin

 temp1 := 1;

 temp2 := 0;

 For j := 1 To mem.utils.currOrder Do

 Begin

 temp1 := temp1 * s;

 temp2 := temp2 + deriv[j,i] * temp1;

 End;

 yInterpole[i] := y[i] + temp2;

 End; (de for i)

 End; (de else)

End; (de procedure interpolate)

(-----)

(-----)

```

Procedure enregistreCinet (Var param : paramRec; (Vfs)
                          Var temps : Real;    (Vfs)
                          Var y     : matType1; (Vfs)

```

Var cinetS : Text);

(-----)

Write the results in the text file cinetS. This procedure is called only from time to time in order to save storage space

(-----)

```

Var i, j : Integer;
    tempo : Integer;

```

```
Begin
  (Write ('dans procedure enregistreCinet OK ? : '); Readln (feuert));

  Writeln ('time --> ', temps:10:3);

  Writeln (cinetS, temps:9:2, ' ');

  tempo := 0;
  For i := 1 To param.nbrCompar Do
  Begin
    For j := 1 To param.nbrCompos Do
    If Not (j In param.enfer[i])
    Then
    Begin
      tempo := tempo + 1;
      Write (cinetS, y[tempo]:10, ' ');
    End;
    Writeln (cinetS)
  End;
  Writeln (cinetS)

End;                                     (de procedure enregistreCinet)
(-----)
```

(----- INSTRUCTIONS DE LA PROCEDURE CINETIQUE)

```
Begin
  (Write ('dans procedure cinetique OK ? : '); Readln (feuert));

  With param Do
  Begin
    initCinet (cinetECalcul, cinetEModele, cinetERealite, cinetSortie,
      errorBound, deltaEnregis, incremMin, incremMax,
      incremTemps, maxDer, method, nbrEq, param, tempsInitial,
      tempsFinal, y);

    temps      := tempsInitial;

    enregistreCinet (param, temps, y, cinetSortie);

    tOutput    := tempsInitial + deltaEnregis;
    jstart     := 0;

    While (temps < tempsFinal) Do
    Begin
      While temps < tOutput Do
      Begin
        (c* integrer sans arret : )
        difsub (nbrEq, temps, y, deriv, incremTemps, incremMin,
          incremMax, errorBound, method, ymax, error, kflag,
          jstart, maxder, mem, param);

        If kflag < 1 Then
        Begin
          (c* repechage : )
          incremTemps := incremMin * 1.0001;
          jstart      := 0;

          difsub (nbrEq, temps, y, deriv, incremTemps,
            incremMin, incremMax, errorBound, method,
            ymax, error, kflag, jstart, maxder, mem,
            param);

          If kflag < 1 Then
          Begin
            Writeln ('      kflag --> ', kflag:2);
            Goto 666;
          End;
        End; (de then)
      End; (de while)

      (c* t >= tOutput : )
    End;
  End;
End;
```



```
      If temps >= tOutput Then
      Begin
        interpolate (deriv, incremTemps, nbrEq, mem,
                    temps, tOutput, y, yInterpole);

        enregistreCinet (param, tOutput, yInterpole, cinetSortie);
        tOutput := tOutput + deltaEnregis;
      End;

    End; (de while t < tfinal)

666:      (c* exit)

      End; (de with)
End; (de procedure cinetique)
(-----)

(-----)
($I iopack.pas )

(-----)
($I varie.pas )

(-----)
($i litvar.pas )

(-----)
($I mappe.pas )

(-----)
($I mtCarl.pas )

(-----)
($I optimise.pas)

(----- CORPS DU PROGRAMME PRINCIPAL)
Begin

  (c* non standard )
  Assign (direcPrepar, 'cinePr.dat');
  Assign (cinetECalcul, 'cineCa.dat');
  Assign (cinetEModele, 'cineMo.dat');
  Assign (cinetERealite, 'cineRe.dat');
  Assign (cinetSortie, 'cins.dat' );
  Assign (varieEntree, 'cineVa.dat');
  Assign (varieSortie, 'cinsVa.dat');
  Assign (mtCarlEntree, 'cineMc.dat');
  Assign (mtCarlSortie, 'cinsMc.dat');
  Assign (mappeEntree, 'cineMa.dat');
  Assign (mappeSortie, 'cinsMa.dat');
  Assign (optimEntree, 'cineOp.dat');
  Assign (optimSortie, 'cinsOp.dat');

  banniere;
  initTravail (direcPrepar, travail);
  Case travail Of
    simulation : cinetique (cinetECalcul, cinetEModele,
                            cinetERealite, cinetSortie);

    variation : varie      (cinetECalcul, cinetEModele,
                            cinetERealite, varieEntree, varieSortie);

    monteCarl : monteCarlo (cinetECalcul, cinetEModele,
                             cinetERealite, varieEntree, mtCarlEntree,
                             mtCarlSortie);

    mapping : mappe      (cinetECalcul, cinetEModele,
                          cinetERealite, varieEntree, mappeEntree,
                          mappeSortie);

    optimation : optimise (cinetECalcul, cinetEModele,
```

cinetERealite, varieEntree, optimEntree,
optimSortie);

End; (de case)

(c* non standard)

Close (direcPrepar); Close (cinetECalcul);
Close (cinetEModele); Close (cinetERealite);
Close (cinetSortie); Close (varieEntree);
Close (varieSortie); Close (mtCarlEntree);
Close (mtCarlSortie); Close (mappeEntree);
Close (mappeSortie); Close (optimEntree);
Close (optimSortie);

Writeln; Writeln ('The End.')

End. (de programme cinet)
(-----)

(-----)
Program multi (direcPrepar, Input, mtCarlEntree, mtCarlSortie,
multiECalcul, multiEModele, multiERealite, multiSortie,
Output, varieEntree, VarieSortie);

(-----)
Frederic Yves Bois - CSE 1 rue des Recollets 57000 Metz France
Mise a jour du 17 juin 1988
Version Turbo Pascal

Programme realisant les calculs associes a un modele stochastique de devenir
cellulaire.

La procedure principale est multistage. Elle correspond avec l'environnement
au travers d'une serie de fichiers textes. Le travail peut donc se faire
entierement en l'absence de l'utilisateur.

Les fichiers devant etre etablis au prealable sont ceux dont le nom commence
par "direc", "mtCarlE" ou "multiE" (9 au total). Ces fichiers ont
un format fixe. Les fichiers se terminant par "sortie" contiennent les
resultats.

intermediaires ou definitifs du calcul. Ce sont egalement des fichiers textes.

Le programme principal permet de realiser une simulation simple, une
optimisation de parametres par regression multiple (non encore implementee)
ou l'obtension de la distribution des resultats par la methode Monte-Carlo.

L'abbeviation Vfs signifie Var for speed : le parametre considere est passe
par reference pour economiser de l'espace et du temps.

(-----)
Const maxdata = 30;

Type

workName = (simulation, variation, monteCarl);

matData = Array [1.. maxData] Of Real;

date = Record
jour, mois, an : Integer
End;

unitChoisis = Record
numId : Integer;
valeur : Real;
End;

choisis = File Of unitChoisis;

Var direcPrepar : Text;
mtCarlEntree : Text;
mtCarlSortie : Text;
multiECalcul : Text;

```
multiModele : Text;  
multiRealite : Text;  
multiSortie : Text;  
varieentree : Text;  
varieSortie : Text;
```

```
i : Integer;  
travail : workName;
```

```
feuert : Char; (c* globale for debugging)
```

(----- SEGMENTS UTILITAIRES)

(-----)

```
Function espace (Var expression : Integer) : Integer;
```

(-----)

pour affichage propre d'entiers encadres par des caracteres. Retourne
l'espace occupe par l'entier (positif)

for a smart presentation of integers inbedded in texts. Returns the space
taken by the integer "expression" (positive). Works for integers between
0 and 999.

(-----)

```
Begin
```

```
  If expression < 10
```

```
    Then espace := 1
```

```
  Else
```

```
    If expression < 100
```

```
      Then espace := 2
```

```
    Else espace := 3
```

```
End;
```

```
(de fonction espace)
```

(-----)

(-----)

```
Procedure traiteErreur (numero : Integer);
```

(-----)

Appellee dans certains cas lorsqu'une erreur (principalement de format de
fichier d'entree) se presente. Affiche un message adapte a la situation et
si l'erreur est fatale renvoie a la fin du programme principal (End.).

(-----)

```
Begin
```

```
  (Write ('dans procedure traiteErreur OK?') : Readln (feuert);)
```

```
  Case numero Of
```

```
    1 : Begin
```

```
      Write ('Code de travail non-conforme dans la file ');
```

```
      Writeln ('directivePreparation :');
```

```
      Writeln ('Erreur fatale!')
```

```
    End
```

```
  End (de case numero)
```

```
End;
```

```
(de procedure traiteErreur)
```

(-----)

(----- SEGMENTS INITIAUX DU PROGRAMME PRINCIPAL)

(-----)

```
Procedure initTravail (Var direcPrepar : Text;
```

```
  Var travail : workName);
```

(-----)

appelee au tout debut du programme principal. Elle initialise la fiche de
travail "travail" par lecture des instructions necessaires dans le fichier
direcPrepar.

(-----)

```
Var autorises1 : Set Of 1..3;
```

```
  intermTrav : Integer;
```

```
Begin
```

```
  (Write ('dans procedure initTravail OK?'); Readln (feuert);)
```

```
  Reset (direcPrepar);
```

```

autorises1 := [1] + [2] + [3];

Readln (direcPrepar);
Readln (direcPrepar);
Readln (direcPrepar, intermTrav); Readln (direcPrepar);

If Not (intermTrav In autorises1) Then traiteErreur (1);
Case intermTrav Of
  1 : travail := simulation;
  2 : travail := variation;
  3 : travail := monteCarl
End (de case intermTrav)
End;                                     (de procedure initTravail)
(-----)

(----- SEGMENTS DEPENDANTS DE MULTISTAGE)
Procedure multistage (Var multiECalcul : Text;
                    Var multiEModele : Text;
                    Var multiERealite : Text;
                    Var multiSortie : Text);
(-----)
procedure solvant l'equation aux differentielles partielles de fgp,
fonction generatrice des probabilites d'avoir au temps t x cellules dans
l'etape k.
Une grille en u (variable de la fonction generatrice) est definie. En fait
nous travaillons sur le logarithme de fgp.
Au depart la grille de base est remplie avec les valeurs de ln(fgp) au
temps zero. Par differences successives on approxime pour les differentes
valeurs de u la derivee de ln(fgp) par rapport a u. Se placant au temps
t + d(t), puisque l'on connait ln(fgp) en t et les derivees en u il est
possible pour chaque u d'avoir par integration dans le temps les nouvelles
valeurs de ln(fgp). On repete alors les etapes precedentes autant de fois
que necessaire.
(-----)
Const
  dim1Max = 3;
  dim2Max = 1;
  dim3Max = 400;
  maxData = 1;

Type
  specRec = Array [1..dim1Max] Of Set Of 1..dim2Max;

  fonctions = (itself, unMin);

  matType3 = Array [1..dim3Max] Of Real;
  matType12 = Array [1..dim1Max] Of Array [1..dim2Max] Of Real;
  matType123 = Array [1..dim1Max] Of Array [1..dim2Max] Of matType3;

  typeParamName = (ksi, lambda, mu, rau);

  paramRec = Record
    hell : specRec;
    incremU : Real;
    km : Array [ksi..rau] Of Array
          [1..dim1Max,1..dim2Max,1..maxData] Of Real;
    nbrInitCell : matType12;
    u : Array [fonctions] Of matType3
  End;

Var compteEnregis : Integer;
  comptePas : Integer;
  derivU : matType123;
  derivT : matType123;
  fgp : matType123;
  freqEnregis : Real;
  incremTemps : Real;
  maxPas : Integer;
  nbrdeU : Integer;
  nbrMoyen : matType12;
  nbrStag0 : Integer;

```

```
nbrStagT      : Integer;  
param         : paramRec;  
probaTotale  : matType12;  
proba1ouPlus : matType12;  
reference     : date;  
temps        : Real;  
tempsFinal   : Real;  
tempsInitial : Real;
```

```
(-----)  
($I graphic.pas)
```

```
(-----)  
Procedure initMulti (Var multiEC      : Text;  
                    Var multiEM      : Text;  
                    Var multiER      : Text;  
                    Var fgp          : matType123;  
                    Var freqEnregis  : Real;  
                    Var incremTemps  : Real;  
                    Var maxPas       : Integer;  
                    Var multiS       : Text;  
                    Var nbrStagT     : Integer;  
                    Var nbrStagD     : Integer;  
                    Var nbrdeU       : Integer;  
                    Var param        : paramRec;  
                    Var reference    : date;  
                    Var tempsInitial : Real;  
                    Var tempsFinal   : Real);
```

```
(-----)  
initialise les variables en question en les lisant dans les files  
multiE. Ces valeurs initiales sont copiees dans multiS.  
Les fgp sont initialisees a 0 pour toutes les valeurs de U; premierPas  
se chargera d'initialiser correctement les fgp des stades contenant plus  
de 0 cellules au temps initial.
```

```
(-----)  
Procedure lireEC (Var multiEC      : Text;  
                Var incremTemps  : Real;  
                Var maxPas       : Integer;  
                Var nbrdeU       : Integer;  
                Var param        : paramRec;  
                Var reference    : date;  
                Var sizeOutfile  : Integer);
```

```
(-----)  
initialise en particulier u contenant des fonctions precalculees.
```

```
(-----)  
Var i : Integer;
```

```
Begin
```

```
  (Write ('dans procedure lireEC OK ?'); Readln (feuert);)
```

```
  Reset (multiEC);
```

```
  Readln (multiEC);
```

```
  Readln (multiEC);
```

```
  Read (multiEC, reference.jour);
```

```
  Read (multiEC, reference.mois);
```

```
  Readln (multiEC, reference.an );      Readln (multiEC);
```

```
  Readln (multiEC, incremTemps );      Readln (multiEC);
```

```
  Readln (multiEC, nbrdeU );          Readln (multiEC);
```

```
  Readln (multiEC, maxPas );          Readln (multiEC);
```

```
  Readln (multiEC, sizeOutfile );     Readln (multiEC);
```

```
  With param Do
```

```
  Begin
```

```
    Readln (multiEC, u[itself,1] ); Readln (multiEC);
```

```
    Readln (multiEC, u[itself,nbrdeU]); Readln (multiEC);
```

```
    incremU := (u[itself,nbrdeU] - u[itself,1]) /  
              (nbrdeU - 1);
```

```
  For i := 1 To nbrdeU Do
```

```

Begin
  u[itself,i] := u[itself,1] + (i-1) * incremU;
  u[unMin,i] := 1 - u[itself,i];
End
End (de with param)
End;
(de procedure lireEC)
(-----)
(-----)
Procedure lireEM (Var multiER : Text;
  Var nbrStagT : Integer;
  Var nbrStagD : Integer;
  Var param : paramRec);
(-----)
chargee de lire les valeurs des parametres du modele. Ces parametres
sont principalement les nombres initiaux de cellules aux differents
etats, et les taux de transformation (ksi), de coissance (lambda),
de mortalite (mu) et de differentiation (rau). Les valeurs de ces
taux a des temps differents (compris entre zero et un) sont
enregistrees dans param. La procedure calcDeriv T utilisera ces
valeurs en escalier pour ses equations. Tous ces taux sont de la
forme (a.Dose + b), pour chacun, a chaque etat possible des cellules,
il est necessaire de donner dans multiEModele trois fois cent valeurs
correspondant respectivement a a, dose, et b. Le calcul est ensuite
fait automatiquement. L'ensemble des etats interdits est
implicitement fourni par la liste des coordonnees de ces etats,
lesquelles sont stockees dans "hell" de "param".
(-----)
Var dose : Real;
h : typeParamName;
i, j, k : Integer;
nbrSpeciauxI : Integer;
nbrSpeciauxJ : Integer;
tempo : Real;

Begin
  (Write ('dans procedure lireEM OK ?'); Readln (feuert);)

  Reset (multiEM);

  Readln (multiEM);
  Readln (multiEM);
  Readln (multiEM, nbrStagT); Readln (multiEM);
  Readln (multiEM, nbrStagD); Readln (multiEM);

  With param Do
  Begin
    For i := 1 To nbrStagT Do hell[i] := [];

    Read (multiEM, nbrSpeciauxI); Readln (multiEM);
    Readln (multiEM);

    For i := 1 To nbrSpeciauxI Do
    Begin
      Read (multiEM, nbrSpeciauxJ);
      For j := 1 To nbrSpeciauxJ Do
      Begin
        Read (multiEM, k);
        hell[i] := hell[i] + [k]
      End
    End
  End;

  Readln (multiEM); Readln (multiEM);

  For i := 1 To nbrStagT Do
  For j := 1 To nbrStagD Do
  If Not (j In hell[i])
  Then
    Read (multiEM, nbrInitCell[i,j]);

  Readln (multiEM);

```

```
Readln (multiEM);
For k := 1 To maxData Do
  Read (multiEM, dose);
Readln (multiEM);

Readln (multiEM);
For h := ksi To rau Do
  For i := 1 To nbrStagT Do
    For j := 1 To nbrStagD Do
      If Not (j In hell[i])
        Then
          Begin
            For k := 1 To maxData Do
              Begin
                Read (multiEM, tempo);
                km[h,i,j,k] := dose * tempo
              End;
              Readln (multiEM);
              Readln (multiEM);

              For k := 1 To maxData Do
                Begin
                  Read (multiEM, tempo);
                  km[h,i,j,k] := km[h,i,j,k] + tempo
                End;
                Readln (multiEM);
                Readln (multiEM)
              End; (de then)
            End; (de with)
          End; (de procedure lireEM)
        (------)

        (------)
        Procedure lireER (Var multiER      : Text;
                          Var tempsInitial : Real;
                          Var tempsFinal   : Real);
        (------)
        (------)
        Begin
          (Write ('dans procedure lireER OK ?'); Readln (feuert);)

          Reset (multiER);

          Readln (multiER);
          Readln (multiER);
          Readln (multiER, tempsInitial );      Readln (multiER);
          Readln (multiER, tempsFinal   );
        End; (de procedure lireER)
        (------)

        (------)
        Procedure ecrireS (Var incremTemps : Real;      (Vfs)
                          Var maxPas      : Integer;  (Vfs)
                          Var nbrStagT    : Integer;  (Vfs)
                          Var nbrStagD    : Integer;  (Vfs)
                          Var nbrdeU      : Integer;  (Vfs)
                          Var param       : paramRec; (Vfs)
                          Var reference    : date;     (Vfs)
                          Var sizeOutFile : Integer;  (Vfs)
                          Var tempsInitial : Real;     (Vfs)
                          Var tempsFinal  : Real;     (Vfs)
                          Var multiS      : Text);
        (------)
        (------)
        Var i, j      : Integer;
           nbrdYaMarquer : Integer;

        Begin
          (Write ('dans procedure ecrireS OK ?'); Readln (feuert);)
```

Rewrite (multiS);

With param Do
Begin

Writeln (multiS, 'Resultats de la Procedure multi');
Writeln (multiS, 'Date de la simulation');
Write (multiS, reference.jour:espace(reference.jour), ' ');
Write (multiS, reference.mois:espace(reference.mois), ' ');
Writeln (multiS, reference.an :espace(reference.an));

Write (multiS, 'Temps initial : ');
Writeln (multiS, tempsInitial);
Write (multiS, 'Limite superieure de temps : ');
Writeln (multiS, tempsFinal);
Write (multiS, 'Increment du temps : ');
Writeln (multiS, incremTemps);

Write (multiS, 'u minimum : ');
Writeln (multiS, u[itself,1]);
Write (multiS, 'u maximum : ');
Writeln (multiS, u[itself,nbrdeU]);
Write (multiS, 'nombre de valeurs de u : ');
Writeln (multiS, nbrdeU:espace(nbrdeU));

Write (multiS, 'Nombre maximal de pas : ');
Writeln (multiS, maxPas);

Write (multiS, 'nombre de stades de transformation : ');
Writeln (multiS, nbrStagT);
Write (multiS, 'nombre de stades de differentiation : ');
Writeln (multiS, nbrStagD);

Writeln (multiS, 'nombres initiaux de cellules : ');
For i := 1 To nbrStagT Do
 For j := 1 To nbrStagD Do
 If Not (j In hell[i])
 Then
 Write (multiS, nbrInitCell[i,j]:8, ' ');

Writeln (multiS);

Write (multiS, 'Nombre de x enregistres : ');
Writeln (multiS, sizeOutFile);

nbrdYaMarquer := 0;
For i := 1 To nbrStagT Do
 For j := 1 To nbrStagD Do
 If Not (j In hell[i])
 Then
 nbrdYaMarquer := nbrdYaMarquer + 1;

Write (multiS, 'Nombre d Y determines a chaque temps : ');
Writeln (multiS, nbrdYaMarquer);
Writeln (multiS)

End; (de with)

End; (de procedure ecrireS)
{-----}

{----- INSTRUCTIONS DE LA PROCEDURE INITMULTI}

Var i, j, k : Integer;
 sizeOutFile : Integer;

Begin

(Write ('dans procedure initMulti OK ?'); Readln (feuert);)

lireEC (multiEC, incremTemps, maxPas, nbrdeU, param, reference,
 sizeOutFile);

lireEM (multiEM, nbrStagT, nbrStagD, param);

lireER (multiER, tempsInitial, tempsFinal);


```

freqEnregis := tempsFinal / (sizeOutFile - 1);

With param Do
Begin
For i := 1 To nbrStagT Do
  For j := 1 To nbrStagD Do
    If Not (j In hell[i])
      Then
        For k := 1 To nbrdeU Do fgp[i,j,k] := 0

End; (de with param)

ecrireS (incredTemps, maxPas, nbrStagT, nbrStagD, nbrdeU,
        param, reference, sizeOutFile, tempsInitial,
        tempsFinal, multis);

End; (de procedure initMulti)
{-----}

{-----}
Procedure estimDerivU (Var flux      : matType3;   (Vfs)
                     Var fgp       : matType3;   (Vfs)
                     Var incremU   : Real;       (Vfs)
                     Var nbrdeU    : Integer;    (Vfs)
                     Var derivU    : matType3);
{-----}
  chargee de calculer par differences successives les derivees de Log(lgp)
  pour les differents u. La differenciation 'vent debout' est utilisee.
  C'est une difference du premier ordre avant ou arriere selon le signe de
  flux a l'abscisse consideree. Flux est calcule par la procedure
  calcderivT.
{-----}
  Var k      : Integer;
      tempo  : Integer;

Begin
  (Write ('dans procedure estimDerivU OK ?'); Readln (feuert));

  derivU[1] := (fgp[2] - fgp[1]) / incremU;

  tempo := nbrdeU - 1;
  For k := 2 To tempo Do
    If flux[k] <= 0
      Then
        derivU[k] := (fgp[k] - fgp[k-1]) / incremU
      Else
        derivU[k] := (fgp[k+1] - fgp[k]) / incremU;

  derivU[nbrdeU] := (fgp[nbrdeU] - fgp[tempo]) / incremU

End; (de procedure estimDerivU)
{-----}

{-----}
Procedure calcParam (dim1      : Integer;
                   dim2      : Integer;
                   Var param  : paramRec;   (Vfs)
                   Var t      : Real;       (Vfs)
                   Var ksiT   : Real;
                   Var lamT   : Real;
                   Var muT    : Real;
                   Var rauT   : Real);
{-----}
  chargee de calculer par interpolation lineaire les valeurs des
  parametres ksi...rau a partir des valeurs tabulees fournies dans
  param.km
{-----}
  Var ind  : Integer;
      theta : Real;

Begin
  (Write ('dans procedure calcParam OK ?'); Readln (feuert));

```

```

With param Do

If maxData > 1
Then
Begin
theta := (maxData - 1) * t + 1;
ind := Trunc( theta);

If t = 1 Then ind := maxData - 1;

ksiT := km[ksi,dim1,dim2,ind] +
(theta - ind) *
(km[ksi,dim1,dim2,ind+1] - km[ksi,dim1,dim2,ind]);

lamT := km[lambda,dim1,dim2,ind] +
(theta - ind) *
(km[lambda,dim1,dim2,ind+1]-km[lambda,dim1,dim2,ind]);

muT := km[mu,dim1,dim2,ind] +
(theta - ind) *
(km[mu,dim1,dim2,ind+1] - km[mu,dim1,dim2,ind]);

rauT := km[rau,dim1,dim2,ind] +
(theta - ind) *
(km[rau,dim1,dim2,ind+1] - km[rau,dim1,dim2,ind])
End (de if maxdata)

Else ( c* so maxData = 1 )
Begin
ksiT := km[ksi,dim1,dim2,1];

lamT := km[lambda,dim1,dim2,1];

muT := km[mu,dim1,dim2,1];

rauT := km[rau,dim1,dim2,1]
End;
End;                                     (de procedure calcParam)
(-----)

(-----)
Procedure calcDerivT (Var fgp      : matType123;   {Vfs}
                    Var nbrStagT : Integer;       {Vfs}
                    Var nbrStagD : Integer;       {Vfs}
                    Var nbrdeU   : Integer;       {Vfs}
                    Var param    : paramRec;      {Vfs}
                    Var temps    : Real;          {Vfs}
                    Var derivU   : matType123;
                    Var derivT   : matType123;
                    Var maxFlux  : Real);
(-----)
calculer le gradient temporel de Logn(fgp) a partir du gradient en u.
Commence par demander le calcul de derivU, sur laquelle le travail sera
effectue. Le cas des stages de transition et de differentiation de rang
un necessite un traitement special puisqu'il n'y a pas d'etapes
precedentes.
(-----)
Var dum      : Real;
flux        : matType3;
i, j, k     : Integer;
ksiT        : Real;
ksiPT       : Real;
lamT        : Real;
muT         : Real;
rauT        : Real;
rauPT       : Real;
tempo1      : Real;
tempo2      : Real;

Begin
Write ('dans calcDerivT OK ?'); Readln (feuert);

```



```
Var nbrStagT : Integer;      (Vfs)
Var nbrStagD : Integer;      (Vfs)
Var param    : paramRec;     (Vfs)
Var temps    : Real;         (Vfs)
Var multiS   : Text;
```

(-----)
place dans multiS pour chaque temps les valeurs de $1 - p(0)$ obtenues.
en premiere approximation cette valeur, pour les etats cancreux, est
tenue pour une probabilite de cancer.
-----)

```
Var i, j      : Integer;
  nbrMoyen    : Real;
  probaTotale : Real;
  probaLouPlus : Real;
```

Begin

```
(Write ('dans premierEnregis OK ?'); Readln (feuert));
```

```
Writeln (multiS, ' ', comptePas, ' ', compteEnr, ' ', temps);
```

```
With Param Do
```

```
For i := 1 To nbrStagT Do
```

```
Begin
```

```
For j := 1 To nbrStagD Do
```

```
If Not (j In hell[i])
```

```
Then
```

```
Begin
```

```
probaTotale := 1;
```

```
nbrMoyen    := nbrInitCell[i,j];
```

```
If nbrMoyen = 0
```

```
Then probaLouPlus := 0
```

```
Else probaLouPlus := 1;
```

```
Write (multiS, probaTotale );
```

```
Write (multiS, nbrMoyen );
```

```
Writeln (multiS, probaLouPlus);
```

```
End; (de then)
```

```
Writeln (multiS)
```

```
End; (de for i)
```

```
Writeln (multiS);
```

```
End; (de procedure premierEnregis)
```

(-----)

(-----)

```
Procedure premierPas (Var incremT : Real;      (Vfs)
  Var nbrdeU : Integer;      (Vfs)
  Var param : paramRec;     (Vfs)
  Var tempsinit : Real;     (Vfs)
  Var derivT : matType123;
  Var derivU : matType123;
  Var fgp : matType123);
```

(-----)

chargee de faire une integration speciale pour le demarrage, c'est a
dire a $t = \text{tempsinit} + \text{une fraction de incremTemps}$.

Pour l'etat "normal" (1,1) nous connaissons la l'equation qui donne
logn (fgp) en fonction de u et t, donc nous appliquons la formule
exacte.
-----)

```
Var e : Real;
  k : Integer;
  ksiT : Real;
  lamT : Real;
  lamE : Real;
  muT : Real;
  phiT : Real;
  phiE : Real;
  rauT : Real;
  tempol : Real;
```



```

                Var xfinal      : Real;          (Vfs)
                Var derivU      : matType123;
                Var derivT      : matType123;
                Var fgp         : matType123;
                Var x           : Real);
(-----)
integrate in time - first order, variable step
(-----)
Var i, j, k : Integer;
    maxFlux : Real;

Begin
    (Write ('dans integre : OK ?'); Readln(feuvrt));

    maxFlux := 1.0E+0;
    calcDerivT (fgp, dim1, dim2, dim3, param, x, derivU,
                derivT, maxFlux);

    increment := 9.0E-1 * param.incremU / maxFlux;

    (c* integration : )
    x := x + increment;
    If x > xfinal
    Then
    Begin
        increment := increment - x + xfinal;
        x := xfinal;
    End;

    With param Do
    For i := 1 To dim1 Do
        For j := 1 To dim2 Do
            If Not (j In hell[i])
            Then
                For k := 1 To dim3 Do
                    fgp[i,j,k] := fgp[i,j,k] + derivT[i,j,k] * increment;
                End;
            End;
        End;
    End;
(-----)
( de procedure integre )
(-----)

(-----)
Procedure prepareResult (Var fgp          : matType123;    (Vfs)
                        Var nbrStagT     : Integer;       (Vfs)
                        Var nbrStagD     : Integer;       (Vfs)
                        Var nbrdeU       : Integer;       (Vfs)
                        Var param        : paramRec;      (Vfs)
                        Var nbrMoyen     : matType12;
                        Var probaTotale  : matType12;
                        Var probalouPlus : matType12);
(-----)
chargee de calculer nbrMoyen, probaTotale et probalouPlus pour chaque
stage.
(-----)
Var i, j : Integer;
    derivU1 : Real;

Begin
    (Write ('dans prepareResult OK ?'); Readln (feuvrt));

    With param Do
    For i := 1 To nbrStagT Do
        For j := 1 To nbrStagD Do
            If Not (j In hell[i])
            Then
            Begin
                derivU1 := (3 * fgp[i,j,nbrdeU-4] -
                            16 * fgp[i,j,nbrdeU-3] +
                            36 * fgp[i,j,nbrdeU-2] -
                            48 * fgp[i,j,nbrdeU-1] +
                            25 * fgp[i,j,nbrdeU] ) / (12 * incremU);

                If fgp[i,j,nbrdeU] <= 0 ( c* so nothing stupid)
            End;
        End;
    End;
End;
```

```

Then
  If fgp[i,j,nbrdeU] > -10000
  Then
  Begin
    probaTotale[i,j] := Exp( fgp[i,j,nbrdeU]);
    nbrMoyen[i,j]    := probaTotale[i,j] * derivU1
  End
  Else
  Begin
    Write ('fgp[' ,i ,',',j ,'] < -10000 at u = 1 ');
    Write ('better stop, OK ? '); Readln (feuert)
  End
  Else
  Begin
    Write ('fgp[' ,i ,',',j ,'] > 0 at u = 1 ');
    Write ('better stop, OK ? '); Readln (feuert)
  End;

  If fgp[i,j,1] <= 0   ( c* so nothing stupid)
  Then
  Begin
    If fgp[i,j,1] > -10000
    Then
      probalouPlus[i,j] := 1 - Exp( fgp[i,j,1])
    Else
      probalouPlus[i,j] := 1
    End
  End
  Begin
    Write ('fgp[' ,i ,',',j ,'] > 0 at u = 0 ');
    Write ('better stop, OK ? '); Readln (feuert)
  End
End; (de then)

graphique (nbrStagT, nbrStagD, nbrdeU, param.hell,
           param.u[itself], fgp);

End;                                     (de procedure prepareResult)
(-----)

(-----)
Procedure enregistreMulti (Var compteEnregis : Integer;   (Vfs)
                          Var comptePas    : Integer;   (Vfs)
                          Var nbrMoyen    : matType12;  (Vfs)
                          Var nbrStagT    : Integer;     (Vfs)
                          Var nbrStagD    : Integer;     (Vfs)
                          Var param       : paramRec;    (Vfs)
                          Var probaTotale  : matType12;  (Vfs)
                          Var probalouPlus : matType12;  (Vfs)
                          Var temps      : Real;        (Vfs)
                          Var multiS     : Text);

(-----)
place dans multiS pour chaque temps les valeurs de 1 - p(0) obtenues.
en premiere approximation cette valeur, pour les etats cancreux, est
tenue pour une probabilite de cancer.
(-----)

Var i, j : Integer;

Begin
  (Write ('dans enregistreMulti OK ?'); Readln (feuert);)

  Writeln (multiS, ' ', comptePas, ' ', compteEnregis, ' ', temps);

  For i := 1 To nbrStagT Do
  Begin
    For j := 1 To nbrStagD Do
    If Not (j In param.hell[i])
    Then
    Begin
      Write (multiS, probaTotale [i,j]);
      Write (multiS, nbrMoyen [i,j]);
      Writeln (multiS, probalouPlus[i,j]);
    End; (de then)
  End;
End;

```

```

      Writeln (multiS);

    End; (de for i)

    Writeln (multiS);

  End;                                     (de procedure enregistreMulti)
  (-----)

  (----- INSTRUCTIONS DE LA PROCEDURE MULTISTAGE)
  Begin
    (Write ('dans procedure multistage OK ?'); Readln (feuert);)

    initMulti (multiECalcul, multiEModele, multiERealite,
              fgp, freqEnregis, incremTemps, maxPas, multiSortie,
              nbrStagT, nbrStagD, nbrdeU, param, reference,
              tempsInitial, tempsFinal);

    temps      := tempsInitial;
    comptePas  := 0;
    compteEnregis := 1;
    premierEnregis (compteEnregis, comptePas, nbrStagT,
                  nbrStagD, param, temps, multiSortie);

    premierPas (incremTemps, nbrdeU, param, tempsInitial,
              derivT, derivU, fgp);

    While (temps < tempsFinal) And (comptePas <= maxPas) Do
    Begin
      comptePas := comptePas + 1;
      integre (nbrStagT, nbrStagD, nbrdeU, incremTemps, param,
            tempsFinal, derivU, derivT, fgp, temps);
      Writeln ('time --> ', temps);

      If ((temps / freqEnregis) >= compteEnregis)
      And (temps < tempsFinal)
      Then
      Begin
        compteEnregis := compteEnregis + 1;
        prepareResult (fgp, nbrStagT, nbrStagD, nbrdeU, param,
                      nbrMoyen, probaTotale, probalouPlus);
        enregistreMulti (compteEnregis, comptePas, nbrMoyen,
                        nbrStagT, nbrStagD, param, probaTotale,
                        probalouPlus, temps, multiSortie)

      End; (de if temps)
    End; (de while)

    compteEnregis := compteEnregis + 1;
    prepareResult (fgp, nbrStagT, nbrStagD, nbrdeU, param,
                  nbrMoyen, probaTotale, probalouPlus);
    enregistreMulti (compteEnregis, comptePas, nbrMoyen,
                    nbrStagT, nbrStagD, param, probaTotale,
                    probalouPlus, temps, multiSortie)

  End;                                     (de procedure multistage)
  (-----)

  (-----)
  ($I iopack.pas)

  (-----)
  ($I varie.pas )

  (-----)
  ($I mtcarl.pas)

  (----- CORPS DU PROGRAMME PRINCIPAL)
  Begin

    (c* non standard )

```



```
Assign (multiECalcul, 'multieCa.dat');  
Assign (multiEModele, 'multieMo.dat');  
Assign (multiERealite, 'multieRe.dat');  
Assign (multiSortie, 'multiS.dat' );  
Assign (direcPrepar, 'direcPre.dat');  
Assign (mtCarlEntree, 'mtCarlE.dat' );  
Assign (mtCarlSortie, 'mtCarlS.dat' );  
Assign (varieEntree, 'varieE.dat' );  
Assign (varieSortie, 'varieS.dat' );
```

```
initTravail (direcPrepar, travail);
```

```
Case travail Of
```

```
simulation : multistage (multiECalcul, multiEModele, multiERealite,  
multiSortie);
```

```
variation : varie (multiECalcul, multiEModele, multiERealite,  
varieEntree, varieSortie);
```

```
monteCarl : monteCarlo (multiECalcul, multiEModele, multiERealite,  
varieEntree, mtCarlEntree, mtCarlSortie)
```

```
End; (de case travail)
```

```
(c* non standard )
```

```
Close (multiECalcul ); Close (multiEModele );
```

```
Close (multiERealite ); Close (multiSortie );
```

```
Close (direcPrepar ); Close (mtCarlEntree );
```

```
Close (mtCarlSortie ); Close (varieEntree );
```

```
Close (varieSortie )
```

```
End.
```

```
(de programme multi)
```

```
(-----)
```



THESE DE L'UNIVERSITE DE METZ (MENTION SCIENCES)

Nom: FREDERIC YVES BOIS

Date de Soutenance
13 décembre 1988

Titre: MODELISATION MATHEMATIQUE DE LA CANCEROGENESE
 PAR DES PRODUITS CHIMIQUES

Résumé: Ce travail présente le développement d'un modèle mathématique de la cancérogenèse et soutient la thèse de l'utilité d'une telle approche pour la prévention des risques de cancer, en particulier dans le cas des risques faibles, inaccessibles à l'expérimentation ou aux études épidémiologiques.

Nous présentons une revue de la littérature scientifique consacrée aux principes généraux de la modélisation de la cancérogenèse par les produits chimiques. La toxicologie du chlorure de vinyle monomère et des concentrés et extraits d'eaux de boisson est également exposée, pour référence.

Les trois composantes du modèle: distribution des produits, métabolisme, comportement cellulaire, sont décrites. Sa base mathématique et les programmes informatiques utilisés pour les calculs sont présentés en annexe.

Les résultats de l'ajustement des paramètres du modèle pour le cas de l'action cancérigène du chlorure de vinyle, ainsi que des prévisions des risques de cancer par les contaminants organiques des eaux de boisson sont présentés. Ces résultats sont accompagnés d'une estimation de leur précision par la méthode Monte-Carlo, ainsi que d'une analyse de sensibilité du modèle.

Les hypothèses, les méthodes, les résultats de ce travail sont discutés, et les perspectives qu'il ouvre, esquissées.

Mots-Clés: Cancérogenèse, Chlorure de Vinyle, Eaux de Boisson, Modélisation, Prévention, Risque.

Laboratoire de Recherche: Centre des Sciences de l'Environnement

Directeur de Recherche: Professeur Paule Vasseur
