



HAL
open science

La Modélisation Pharmacocinétique basée sur la physiologie dans la prédiction d'interaction médicamenteuse

Sarah Lobet

► **To cite this version:**

Sarah Lobet. La Modélisation Pharmacocinétique basée sur la physiologie dans la prédiction d'interaction médicamenteuse. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02893526

HAL Id: dumas-02893526

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02893526v1>

Submitted on 6 May 2021

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

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



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par

Sarah LOBET

**La Modélisation
Pharmacocinétique
basée sur la
physiologie dans la
prédiction
d'interaction
médicamenteuse**

**Thèse soutenue à Rennes
le 5 Novembre 2019**

devant le jury composé de :

Pascal LE CORRE

Docteur en Pharmacie – Professeur – Université de
Rennes 1/ *Président de thèse*

Arnaud Bruyère

Docteur en Pharmacie -Maitre de conférences –
Université de Rennes 1/ *Directeur de thèse*

Ludwig Vincent

Responsable d'études pharmacocinétique –
Technologie SERVIER / *Examineur*



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par

Sarah LOBET

**La Modélisation
Pharmacocinétique
basée sur la
physiologie dans la
prédiction
d'interaction
médicamenteuse**

**Thèse soutenue à Rennes
le 5 Novembre 2019**

devant le jury composé de :

Pascal LE CORRE

Docteur en Pharmacie – Professeur – Université de
Rennes 1/ *Président de thèse*

Arnaud Bruyère

Docteur en Pharmacie -Maitre de conférences –
Université de Rennes 1/ *Directeur de thèse*

Ludwig Vincent

Responsable d'études pharmacocinétique –
Technologie SERVIER / *Examinateur*

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (année 2018-2019)

ANNEE 2018-2019

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
3	FAILI Ahmad		HDR	
4	FARDEL Olivier	X	HDR	X
5	FELDEN Brice	X	HDR	
6	GAMBAROTA Giulio		HDR	
7	GOUGEON Anne	X	HDR	
8	LAGENTE Vincent	X	HDR	
9	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
10	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
11	MOREL Isabelle	X	HDR	X
12	SERGENT Odile	X	HDR	
13	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
14	TOMASI Sophie	X	HDR	
15	URIAC Philippe	X	HDR	
16	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
17	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES				
		Pharmacien	HDR	Hospita-U
1	ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline	X	HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Annaud	X	
8	BUNETEL	Laurence	X	
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X	
10	COLLIN	Xavier	X	
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR
12	DELALANDE	Olivier		
13	DELMAIL	David		HDR
14	DION	Sarah	X	
15	DOLLO	Gilles	X	HDR X
16	GICQUEL	Thomas	X	X
17	GILOT	David		HDR
18	GOUAULT	Nicolas		HDR
19	HITTI	Eric		
20	JEAN	Mickaël	X	
21	JOANNES	Audrey		
22	LEUREUR	Valérie		HDR
23	LE FERREC	Eric	X	
24	LE GALL-DAVID	Sandrine		
25	LE PABIC	Hélène		
26	LEGOVIN-GARGADENNEC	Béatrice		
27	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	
28	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie	X	X
33	RENAULT	Jacques	X	HDR
34	ROUILLON	Astrid		

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)				
		Pharmacien	HDR	Hospita-U
1	BACLE	Astrid	X	X
2	BOUVRY	Christelle	X	X

ATER				
		Pharmacien	HDR	Hospita-U
1	CHEDIK	Lisa	X	

LRU				
		Pharmacien	HDR	Hospita-U
1	AFONSO	Damien		
2	VICTONI	Tatiana	X	

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier Monsieur Bernard WALTHER, Directeur du Pôle d'Expertise Pharmacocinétique ainsi que Monsieur Jean-Luc LIARD, Directeur des Ressources Humaines, pour m'avoir permis d'effectuer ce stage au sein des Laboratoires Technologie Servier.

Je tiens également à exprimer ma sincère reconnaissance à Madame Marylore CHENEL, Directrice du Département de la pharmacocinétique clinique et de la pharmacométrie pour m'avoir accueillie dans son service.

Je remercie également Madame Maud BENETON, Manager de l'équipe de modélisation physiologique (PBPK), pour son accueil dans l'équipe qui m'a permis de mieux comprendre la modélisation PBPK.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur Ludwig VINCENT, Chef de Projet en Pharmacométrie, mon maître de stage qui m'a formée et accompagnée tout au long de mon stage avec beaucoup de patience et de pédagogie. Je tiens notamment à le remercier pour ses conseils, sa disponibilité, sa sympathie et son implication à l'égard de mon stage.

Je souhaite également remercier l'ensemble de l'équipe de PBPK et l'équipe PKPD : Madame Magali AMIEL, Madame Nathalie PERDAEMS, Monsieur Glenn GAUDERAT et Madame Mira TOUT pour leur convivialité et conseils divers. Je remercie tout particulièrement Sylvain FOULIARD, Manager de l'équipe de modélisation early PKPD pour sa disponibilité et ses conseils, qui m'ont permis de mieux comprendre la modélisation PKPD.

Je tiens également à remercier Monsieur Arnaud BRUYERE et Monsieur Pascale LE CORRE pour m'avoir fait découvrir la pharmacocinétique lors de mes études, m'avoir conseillé dans mes choix de stage et mon orientation professionnel.

Enfin je remercie tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, les personnes qui, bien que leurs noms ne figurent pas dans ce document, étaient toujours prêtes à aider et à contribuer au bon déroulement de ce travail.

SERMENT DE GALIEN

En présence des maitres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement
- D' exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
SERMENT DE GALIEN	5
Liste des abréviations	8
Listes des figures	11
Liste des tableaux	12
INTRODUCTION.....	13
A. La modélisation Pharmacocinétique basée sur la physiologie	14
1. Les modèles pharmacocinétiques	15
2. Les logiciels de modélisation PBPK.....	16
B. La structure d'un modèle PBPK.....	17
1. Les composants principaux d'un modèle PBPK.....	17
2. Propriétés physicochimiques	18
3. Les modèles d'absorption	21
4. Les modèles de distribution	25
5. Les modèles d'élimination.....	28
6. Prédiction de l'interaction médicamenteuse	35
7. Les outils estimation des paramètres	38
8. Les bibliothèques de molécules endogènes et exogènes disponibles dans SimCYP®. 38	
9. Les bibliothèques de populations disponibles dans SimCYP®	39
C. Applications de la modélisation PBPK dans la prédiction d'interaction médicamenteuse	39
OBJECTIF DU PROJET.....	40
MATERIELS ET METHODES.....	41
A. Identification des molécules d'intérêts	41
B. Stratégie de modélisation employée	42
C. Construction des modèles PBPK.....	45

1.	Construction du modèle PBPK géfitinib.....	45
2.	Construction du modèle PBPK de l'atorvastatine	46
D.	Validation des modèles PBPK pour la prédiction de la pharmacocinétique et des interactions médicamenteuses	48
1.	Le modèle PBPK du géfitinib	49
2.	Le modèle PBPK de l'atorvastatine	50
3.	Critères d'évaluation des performances prédictives des modèles PBPK.....	52
	RESULTATS	53
A.	Sélection des molécules d'intérêts.....	53
B.	Le modèle PBPK du géfitinib.....	55
1.	Construction du modèle PBPK du géfitinib.....	55
2.	Evaluation de la pharmacocinétique du géfitinib.....	56
3.	Evaluation des performances prédictives d'interaction du modèle géfitinib.....	57
C.	Les modèles PBPK de l'atorvastatine	61
1.	Construction des modèles PBPK de l'atorvastatine.....	61
2.	Evaluation des performances prédictives de la pharmacocinétique de l'atorvastatine et ses métabolites par le modèle	67
3.	Evaluation des performances prédictives de l'interaction avec l'atorvastatine par le modèle PBPK	70
	DISCUSSION	74
	CONCLUSION	77
	PERSPECTIVES.....	77
	BIBLIOGRAPHIE	79

Liste des abréviations

ABC : transporteurs ATP Binding cassettes

ACAT : Advanced Compartmental Absorption and Transit

ADAM : Advanced Dissolution Absorption and Metabolism

ADME : absorption, distribution, métabolisme, élimination

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASA : analyse de sensibilité automatisée

AUC : Area Under the Curve

CAT : Compartmental Absorption and Transit

C_{\max} : concentration maximale

C : concentration

CL : clairance

Cl_b : clairance biliaire

Cl_H : clairance hépatique

Cl_{int} : clairance intrinsèque

$Cl_{int, u}$: clairance intrinsèque non liée

Cl_{iv} : clairance intraveineuse

Cl_m : clairance métabolique

Cl_{organe} : clairance d'organe

CL_R : clairance rénale

CV : Coefficient de Variation

CYP : cytochrome P450

D : le coefficient de diffusion

E : ratio d'extraction

EC_{50} : concentration plasmatique nécessaire pour obtenir 50 % d'un effet maximal *in vivo*

EMA : European Medicines Agency

E_{\max} : effet maximale

EPP : effet de premier passage

F : biodisponibilité

fa : fraction absorbée

F_G : fraction échappant au métabolisme intestinal

F_H : fraction échappant au métabolisme hépatique

FIH : First In Human

F_m : fraction métabolique

$F_{u,p}$: fraction plasmatique non liée

$f_{u,mic}$: fraction non liée dans une préparation microsomale *in vitro*

$f_{u,inc}$: fraction non liée dans une incubation d'hépatocytes

FDA : Food and Drug Administration

GFR : taux de filtration glomérulaire

HHEP : human hépatocytes

HLM : Hepatic Liver Microsomes

HIM : hepatic intestinal microsomes

HPGL: milligrammes de protéines dans les hépatocytes par gramme de foie

IC_{50} : concentration d'un médicament qui est requise pour une inhibition à 50 % *in vitro*

ISEF : facteurs d'extrapolation inter systèmes

IV : intraveineux

IVIVE : extrapolation *in vitro-in vivo*

J_{max} : vitesse maximale de réaction métabolique d'un transporteur

K_a : constante d'absorption

K_D : constante de dissociation

K_{deg} : constante de dégradation

K_e : constante d'élimination

K_{in} : constante d'entrée d'un compartiment

K_{inact} : constante d'inactivation

K_i : constante d'inhibition

K_{ij} : constantes de transfert entre les compartiments i et j

K_m : constante de Michaelis

K_{out} : constante de sortie d'un compartiment

K_p : coefficient de partition tissulaire

M-ADAM : multi-layer ADAM

MPPGL : milligrammes de protéine microsomale par gramme de foie

OATP : organic-anion-transporting polypeptide

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetics

P_{app} : perméabilité apparante

PE : estimation de paramètre

P_{eff} : perméabilité effective

P-gp : P-glycoprotein

PK : pharmacocinétique

pKa : logarithme de la constante d'acidité K_a

PO : per os

Q : débit sanguin

Q_H : débit sanguin hépatique

Q_{gut} : débit sanguin de l'intestin

Q_R : débit sanguin rénale

Q_{villi} : débit sanguin au niveau des villosités des entérocytes

R : ratio

RAF : Relative Activity Factor

REF : Relative Expression Factor

rhCYP : CYP recombinant

rhUGT : UGT recombinant

SLC : Solute Carrier

$T_{1/2}$: temps de demi-vie

UGT : UDP-glucuronyl transferase

V_i : volume du compartiment i

V_d : volume de distribution

V_{max} : vitesse maximale de réaction métabolique d'une enzyme

VPC : visual predictive check

V_{SAC} : volume du compartiment « single adjusting compartment »

V_{ss} : volume de distribution à l'équilibre

Listes des figures

Figure 1- Modèle pharmacocinétique à deux compartiments après administration orale.....	15
Figure 2- Les principaux éléments constituant un logiciel PBPK	18
Figure 3- Modèle d'absorption Mixing Tank	22
Figure 4- Modèle d'absorption CAT	23
Figure 5- Le modèle d'absorption ADAM	24
Figure 6- Structure du modèle de distribution "minimal PBPK"	26
Figure 7- Modèle de distribution "full PBPK"	27
Figure 8- Extrapolation In vitro in vivo pour déterminer la clairance intrinsèque hépatique..	31
Figure 9- Modélisation d'un organe métabolique.....	32
Figure 10- Les étapes de sélection des molécules pour lesquelles il existe un intérêt à développer un modèle PBPK.	42
Figure 11-Stratégie de construction d'un modèle PBPK pour répondre à une problématique d'interaction médicamenteuse	44
Figure 12-Profiles pharmacocinétiques prédits et observées du géfitinib après différents schéma d'administration (source : Rapport de stage de M2(96))	56
Figure 13- Profiles pharmacocinétiques prédits et observées du géfitinib en présence ou en absence d'inhibiteurs ou inducteurs (source : Rapport de stage de M2).....	58
Figure 14- Profiles pharmacocinétiques prédits et observées du géfitinib en présence ou en absence d'inhibiteurs ou inducteurs (source : Rapport de stage de M2).....	60
Figure 15 – Profiles pharmacocinétiques observées et prédits après administration unique de 40 mg d'atorvastatine obtenue avant et après optimisation du modèle PBPK de Zhang.....	63
Figure 16- Analyses de sensibilité automatisée sur des paramètres du modèle PBPK n°2 de l'atorvastatine (d'après : Rapport de stage de M2(96)).....	64
Figure 17- Profiles pharmacocinétiques prédits et observées de l'atorvastatine après différents schéma d'administration (source : Rapport de stage de M2(96))	67
Figure 18- Profiles pharmacocinétiques prédits et observées de l'atorvastatine après différents schéma d'administration (source : Rapport de stage de M2(96))	69
Figure 19- Profiles pharmacocinétiques prédits et observées de l'atorvastatine en présence ou en absence d'inhibiteurs ou inducteurs (source : Rapport de stage de M2 (96)).....	71
Figure 20- Profiles pharmacocinétiques prédits et observées de l'atorvastatine en présence ou en absence d'inhibiteurs ou inducteurs (source : Rapport de stage de M2(96)).....	73

Liste des tableaux

Tableau 1-Les paramètres de population utilisés dans les simulations de la pharmacocinétique du géfitinib. (d'après le rapport de stage de Master 2 Sarah LOBET(96)).....	49
Tableau 2 – Les paramètres de population utilisés dans les simulations des études d'interactions avec le géfitinib (d'après : Rapport de stage de M2(96)).....	50
Tableau 3 – Les paramètres de population utilisés dans les simulations de la pharmacocinétique de l'atorvastatine (source : Rapport de stage de M2(96))	51
Tableau 4 -Les paramètres de population utilisés dans les simulations des études d'interaction de l'atorvastatine (source : Rapport de stage de M2(96))	52
Tableau 5 -Critères de sélections des molécules.....	54
Tableau 6 -Les Paramètres d'entrée pour le modèle PBPK du géfitinib (d'après : Rapport de stage de M2 (96)).....	55
Tableau 7- Paramètres pharmacocinétique du géfitinib après administration par voie intraveineuse ou orale (source : Rapport de stage de M2(96))	57
Tableau 8 – Paramètres pharmacocinétiques d'études d'interaction médicamenteuse avec le géfitinib avec un f_m calculé in vitro (source : Rapport de stage de M2(96))	59
Tableau 9 – Paramètres pharmacocinétiques d'études d'interaction médicamenteuse avec le géfitinib avec un f_m calculé in vivo (source : Rapport de stage de M2(96)).....	61
Tableau 10 -Les paramètres d'entrée pour le modèle PBPK n°1 de l'atorvastatine (source : Rapport de stage de M2(96)).....	62
Tableau 11- Les paramètres d'entrée pour le modèle PBPK n°2 de l'atorvastatine (source : Rapport de stage de M2(96)).....	65
Tableau 12 -Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine (modèle n°1) (source : Rapport de stage de M2(96)).....	68
Tableau 13 - Paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine et ses métabolites (modèle n°2) (source : Rapport de stage de M2(96)).....	70
Tableau 14 – Ratios d'interaction d'études d'interaction clinique dans le modèle n°1 (source : Rapport de stage de M2(96)).....	71
Tableau 15-Ratios d'interaction d'études d'interaction cliniques dans le modèle n°2 (source : Rapport de stage de M2(96)).....	73

INTRODUCTION

Lorsqu'au moins deux médicaments sont coadministrés, des interactions médicamenteuses (IM) liées à la pharmacocinétique peuvent apparaître. Elles sont caractérisées par une modification de la concentration plasmatique d'au moins un des deux médicaments généralement associés à l'inhibition ou l'induction d'enzymes ou de transporteurs présents au niveau des sites d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME). En cas d'inhibition d'une enzyme, les concentrations plasmatiques d'une substance peuvent augmenter et engendrer des effets indésirables. A l'inverse, en cas d'induction, les concentrations plasmatiques peuvent diminuer et être à l'origine de l'absence d'effet thérapeutique (1–3).

Plusieurs études ont montré que les interactions médicamenteuses représentent les causes les plus fréquentes d'erreur médicale (1,2,4–7). Par exemple en 2007, le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance en France a mis en évidence via l'étude EMIR (6) que 30% des effets indésirables entraînant l'hospitalisation d'un patient sont la conséquence d'une interaction médicamenteuse. De plus, ce risque est d'autant plus important chez les personnes âgées ou atteintes de pathologies chroniques ((5,8) 2 à 8.7 % des hospitalisations associées à une interaction) par rapport à celui observé dans la population générale (1%) (9). C'est donc un problème majeur de santé publique (6).

L'identification, la prédiction et les recommandations associées au risque d'interaction sont des étapes indispensables pour demander l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'une nouvelle molécule. Lors du développement d'un candidat-médicament, l'identification d'un risque d'interaction permettra la mise en place d'études cliniques d'interaction. A l'issue de ces études, les recommandations associées à la prise du médicament (tels que les précautions d'emploi, les contre-indications ou l'adaptation de la posologie) permettront de limiter l'apparition d'effets indésirables et le maintien de l'efficacité des traitements en cas de co-administration (2,10,11).

Les agences réglementaires du médicament dont la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Medicines Agency) ont rédigé des directives pour définir les objectifs et les exigences nécessaires à la prédiction de ce risque (12–14). En fonction du stade de développement du candidat-médicament et de l'information disponible (études *in vitro* ou *in vivo*), l'investigateur aura à sa disposition différents outils pour évaluer ce risque. Il pourra utiliser l'approche statique (basique ou mécanistique) ou l'approche dynamique représentée par

la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK). Le calcul du risque par une approche statique ne nécessite qu'un nombre limité de données tel que la concentration en inhibiteur ou inducteur, les constantes d'inhibition ou d'induction enzymatique (différentes selon le type d'inhibition ou induction) et la vitesse de renouvellement des enzymes (K_{deg}) pour les inhibiteurs suicides. Il est utilisé dès les stades précoces de développement, mais tend à surestimer le risque d'interaction (15,16). L'approche dynamique quant à elle, demande un grand nombre de paramètres physico-chimiques et pharmacocinétiques mais permet de prédire un risque d'interaction plus faible par rapport à l'approche statique (15–17). En effet, elle ne se base pas uniquement sur la concentration circulante maximale du produit inhibiteur ou inducteur (C_{max}) pour calculer le risque d'interaction comme la première approche, mais prend en compte la cinétique de la molécule au cours du temps.

L'utilisation de la modélisation PBPK dans la prédiction d'interaction médicamenteuse par l'industrie pharmaceutique est de plus en plus importante comme le montre le nombre croissant de publications (17). Cet intérêt est la conséquence des progrès de l'informatique (notamment grâce à l'émergence de logiciels PBPK) et l'explosion des connaissances en sciences biomédicales qui ont soutenu le développement de cette approche. Enfin, la rédaction de guidelines spécifiques à la modélisation PBPK par les agences réglementaires a permis de souligner la confiance de l'EMA et la FDA dans l'utilisation de cette approche (18,19).

A. La modélisation Pharmacocinétique basée sur la physiologie

La modélisation pharmacocinétique (PK) est un outil important lors du développement des médicaments. Elle peut aider à la détermination de la première dose à administrer chez l'homme (FIH), la prédiction des profils pharmacocinétiques pour certaines populations (pédiatries, insuffisant rénaux) ou encore la prédiction d'interactions médicamenteuses (20–22). Elle peut également être utilisée pour d'améliorer notre compréhension de certains mécanismes tel que l'impact de la formulation ou de l'alimentation sur la pharmacocinétique d'un médicament ou extrapoler des résultats expérimentaux à des conditions non-observées ou difficilement observables (17).

Une utilisation appropriée de la modélisation PK peut diminuer à la fois le temps et le coût du développement pharmaceutique. Elle permet notamment la prise de décision au cours du développement du médicament, la soumission d'AMM et la réponse à des questions réglementaires (23).

1. Les modèles pharmacocinétiques

Les modèles pharmacocinétiques sont des modèles mathématiques qui considèrent l'organisme comme un ensemble de compartiments. On parle d'approche compartimentale. Il existe différents modèles pharmacocinétiques qui diffèrent le plus souvent par la façon dont les compartiments sont connectés entre eux. On peut ainsi séparer les modèles pharmacocinétiques empiriques et les modèles physiologiques (24).

Les modèles empiriques (de pharmacocinétique individuelle ou de population) ont généralement un compartiment central représentant le plasma avec un ou deux compartiments périphériques reliés au compartiment central. Chacun de ces compartiments représentant un espace virtuel de volume i (V_i), dans lequel le médicament se distribue de manière instantanée et homogène. Le transfert de molécule entre les compartiments est décrit par un système d'équations différentielles caractérisées par des micro-constantes (par exemple, la constante d'absorption (k_a), les constantes de transfert entre les compartiments i et j (k_{ij} , k_{ji}) ou la constante d'élimination (k_e). La résolution de ces équations permet de prédire les quantités de médicament présent à un instant t dans chaque compartiment. Ces modèles n'ont généralement aucune signification physiologique ou anatomique (24,25). Un exemple de modèle pharmacocinétique à deux compartiments après une administration orale d'un médicament est présenté en figure 1.

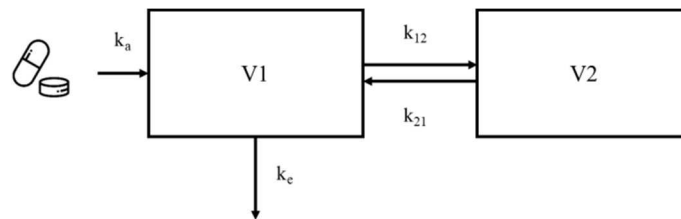


Figure 1- Modèle pharmacocinétique à deux compartiments après administration orale

La pharmacocinétique de ce médicament administré par voie orale est représentée par un modèle à deux compartiments. Il est constitué d'un compartiment central (1) de volume $V1$ et un périphérique (2) de volume $V2$. Après administration par voie orale, le transfert du médicament entre les compartiments est caractérisé par des micro-constantes : la constante d'absorption (k_a), les constantes de transfert entre les compartiments 1 et 2 (k_{12} , k_{21}) et la constante d'élimination (k_e).

Les modèles physiologiques communément appelés modèles PBPK sont des modèles mathématiques mécanistiques. Ils ont plusieurs compartiments qui représentent un organe ou tissus du corps reliés par le système sanguin. Un plus grand nombre de paramètres initiaux sont donc nécessaires pour ce type de modèles comme par exemple le débit sanguin traversant

chaque organe, son volume ou son poids. La résolution de chaque équation différentielle permet de déterminer la concentration de la molécule en fonction du temps de chaque tissu ou organes (17,26–28).

Les modèles PBPK peuvent être utilisées via trois approches différentes : approche ascendante (ou « bottom up »), descendante (ou « top-down ») et hybride (ou « Middle-out »). La première va plutôt être utilisée lors des stades précoces de découvertes du médicament pour prédire le comportement pharmacocinétique des candidats-médicament à partir de données obtenues *in vitro*. Au fur et à mesure de l'avancée du développement pharmaceutique, les modèles sont mis à jour avec les nouvelles données précliniques et cliniques générées. A l'inverse, la deuxième approche permet de déterminer des paramètres pharmacocinétiques à partir de données observées *in vivo* chez l'homme. La troisième approche est une approche hybride qui combine les deux approches précédentes puisqu'elle utilise à la fois des données *in vitro* et *in vivo* (23,26,29).

2. Les logiciels de modélisation PBPK

Différents types de logiciel permettent de faire de la modélisation PBPK. Des logiciels développés à l'origine pour l'ingénierie et les disciplines mathématiques, telles que R, MATLAB[®], NONMEM ou encore Excel[®] peuvent être utilisés. Dans ces logiciels, les utilisateurs doivent écrire leurs propres modèles et les équations mathématiques associés à partir de zéro. L'utilisation de ces logiciels nécessite que l'utilisateur ait des compétences en programmation ainsi qu'une expertise en physiologie et en pharmacocinétique. Afin de faciliter l'utilisation de la modélisation PBPK, des logiciels contenant des modules pharmacocinétiques et physiologiques ont ensuite été développés. On peut citer notamment les logiciels suivants : WinNonlin Phoenix, ADAPT, et Berkeley-Madonna.

Au début du 21^{ème} siècle, des logiciels commerciaux dédiés à la modélisation PBPK ont été développés tels que SimCYP[®], GI-Sim[®], GastroPlus[™] et PK-Sim[®]. A l'origine, ces logiciels étaient destinés à modéliser des processus spécifiques de l'ADME comme par exemple : l'absorption (GastroPlus[™]) ou le métabolisme (SimCYP[®]), mais ont depuis évolué afin de décrire l'ensemble des phases pharmacocinétiques. Ces logiciels sont généralement faciles d'utilisation et permettent une utilisation plus rapide que les premiers (23,26).

B. La structure d'un modèle PBPK

L'ensemble du travail présenté dans ce manuscrit a été réalisé à l'aide de la version 17 du logiciel SimCYP[®] au sein de TECHNOLOGIE SERVIER. Par conséquent, seules les différentes structures des modèles ADME disponibles dans cette version sont présentées dans la suite de ce travail.

1. Les composants principaux d'un modèle PBPK

Différents composants sont nécessaires pour définir les résultats et les covariables affectant les observations dans un modèle PBPK : les paramètres liés aux systèmes, les paramètres spécifiques au médicament et le design de l'étude (11,22,23,30,31).

Les paramètres spécifiques du médicament comprennent les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques de la molécule étudiée. Ces caractéristiques permettent d'anticiper le comportement du médicament dans l'organisme.

Les paramètres liés aux systèmes comprennent les paramètres de population, anatomiques et physiologiques. Les paramètres de population se basent sur les facteurs démographiques de la population (tel que l'âge, le poids, la taille, le sexe des individus), le polymorphisme génétique et l'origine ethniques des individus. Ces paramètres permettent d'intégrer la variabilité interindividuelle dans le modèle.

Les paramètres physiologiques et anatomiques des espèces humaine ou animales sont également disponibles et comprennent le poids ou volume de l'organe ou du tissu, son débit sanguin, temps de transit, pH etc. Ces paramètres permettent d'intégrer la variabilité physiologique qui est généralement dépendant de l'état pathologique ou spécifique à une population spéciale.

Enfin, le design de l'étude (comprenant la dose administrée, la voie d'administration et la fréquence d'administration, la durée et le nombre de patient inclus dans l'étude) va influencer les simulations. De plus les conditions d'administration (comprenant la prise du médicament en présence de nourriture ou à jeun, ou la prise concomitante d'autres médicaments) pourront avoir une influence sur la pharmacocinétique et doit être prise en compte lors des simulations (11,22,23,30,31).

L'ensemble de ces éléments sont ensuite incorporé dans l'environnement de simulation du logiciels PBPK afin de réaliser les simulations et les profils PK et obtenir les paramètres secondaires PK (AUC, C_{\max} et $t_{1/2}$).

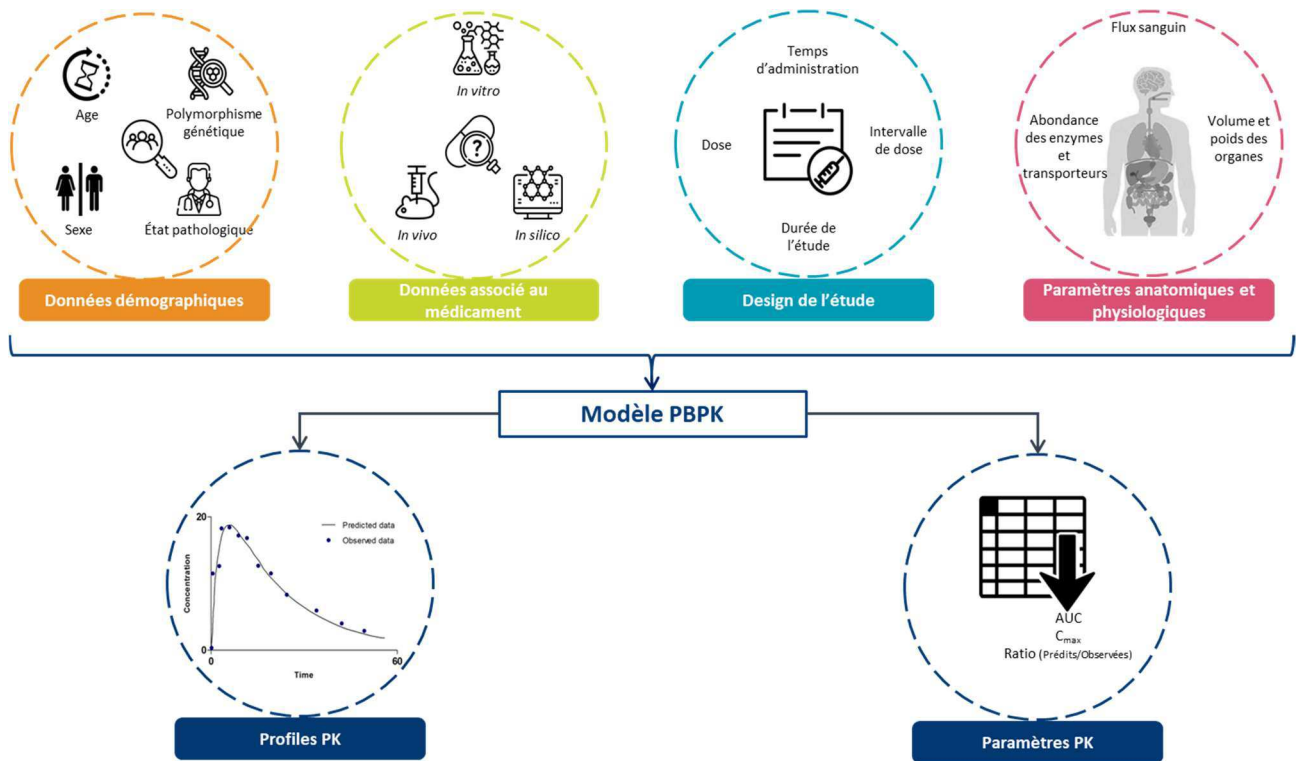


Figure 2- Les principaux éléments constituant un logiciel PBPK

Différents composants sont nécessaires pour définir les résultats et les covariables affectant les observations dans un modèle PBPK : les paramètres liés aux systèmes (démographiques, anatomiques et physiologiques), les paramètres spécifiques au médicament et le design de l'étude. L'ensemble de ces éléments sont ensuite incorporé dans l'environnement de simulation du logiciels PBPK afin de réaliser les simulations et obtenir les paramètres PK et les profils PK. (d'après Jamei et al, 2009 (32))

2. Propriétés physicochimiques

Un grand nombre de propriétés physicochimiques vont influencer la pharmacocinétique d'une molécule. Parmi les paramètres intéressants on peut citer :

1. Le poids moléculaire

Le poids moléculaire correspond à la somme des masses atomiques de chaque atome d'une molécule et s'exprime en g/mole (33). Les molécules de faibles poids moléculaires passeront facilement les membranes cellulaires alors que les molécules de haut poids moléculaires vont nécessiter l'intervention de transporteurs (34).

2. Le type de composé

Un composé peut être défini comme un acide, une base, un composé neutre ou un amphotère (possède des fonctions acides et basiques). Un composé acide ou basique peut être monoprotique ou diprotique en fonction de la présence du nombre de centres ionisables. Le

taux d'ionisation d'un composé est dépendant du pKa et conditionnera le passage des membranes (33).

3. Le pKa

Le pKa est le logarithme de la constante d'acidité Ka et permet de déterminer l'état d'ionisation de la molécule, en fonction du pH du milieu dans lequel elles se trouvent et est décrit par les équations de Henderson-Hasselbach (35,36) :

$$pH = pKa + \log\left(\frac{[A^-]}{[AH]}\right) \quad : \text{ avec } [AH] = \text{acide et } [A^-] = \text{base}$$

Plus la constante Ka est élevée, plus la dissociation de la molécule sera importante en solution. Une molécule présentant plusieurs fonctions acides aura autant de pKa que de fonctions acides.

Dans le logiciel SimCYP[®], le pKa permet de calculer des informations comme les coefficients de partition tissulaire (Kp), ou des profils de solubilité en fonction du pH.

4. La lipophilicité

La lipophilicité est l'affinité d'une substance pour les solvants apolaires comme l'octanol. Le coefficient de partition entre l'octanol et l'eau, notée logP permet de déterminer la lipophilicité d'une molécule tels que (37) :

$$\text{Log}(P) = \log\left(\frac{\text{octanol}}{\text{eau}}\right)$$

Lorsque le log(P) est positif, la molécule est lipophile car plus soluble dans l'octanol (solvants apolaire) que dans l'eau (solvant polaire). A l'inverse, lorsque le log(P) est négatif, la molécule est hydrophile car elle est plus soluble dans l'eau que l'octanol.

Les substances lipophiles passent facilement les membranes cellulaires (qui sont des bicouches lipidiques) alors que les substances hydrophiles nécessitent la présence de transporteurs pour faciliter leurs passages (34).

5. La solubilité et la dissolution

La solubilité est la quantité maximale d'une substance à se dissoudre dans un volume donné de liquide. Une substance médicamenteuse est considérée comme « très soluble » lorsque la plus forte dose clinique est soluble dans 250 ml ou moins de milieu aqueux, dans une gamme de pH de 1 à 7,5 à 37 ° C (37).

La solubilité d'un médicament est nécessaire pour déterminer la vitesse de dissolution de la molécule dans les fluides gastro-intestinaux. Seules les molécules dissoutes peuvent être absorbées par l'organisme (34,38).

La dissolution est le processus physico-chimique par lequel un soluté incorporé dans un solvant (on dit que le soluté est dissous) forme un mélange homogène appelé solution. Un médicament est considéré comme rapidement dissout lorsqu'au moins 85% de la substance est dissoute dans 500mL d'un milieu représentant les fluides gastriques au bout de 30 min (37).

Dans le modèle PBPK, la vitesse de dissolution des molécules (noté v) est décrite par l'équation de Noyes et Whitney (39) :

$$v = \frac{dx}{dt} = \frac{DA}{L} (C_s - C)$$

Elle est caractérisée par D est le coefficient de diffusion du solide (m^2/s), A est la surface d'échange entre le produit dissout et non dissout (m^2), C_s la concentration du médicament avant dissolution, C la concentration du médicament une fois dissous dans le liquide du tractus gastro-intestinal et L est l'épaisseur de la couche de diffusion.

Dans SimCYP[®] on peut utiliser des profils de dissolution à pH données pour déterminer la solubilité de la molécule.

6. La perméabilité

La perméabilité d'une molécule en biologie est sa capacité à diffuser à travers les barrières biologiques (par exemple l'épithélium intestinal). Une substance médicamenteuse est considérée comme "hautement perméable" lorsque l'absorption (chez l'homme) est supérieure à 90% de la dose administrée (37).

Dans le logiciel SimCYP[®], la perméabilité effective (P_{eff}) est généralement calculée à partir du coefficient de perméabilité apparente (P_{app}) déterminées expérimentalement (*in vitro*), ou à partir des caractéristiques physico-chimiques.

Par exemple, elle peut être calculé à partir de la P_{app} mesurée sur la lignée cellulaire Caco-2 (l'une des plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique) au moyen d'une courbe d'étalonnage. La calibration prend en compte la performance spécifique de la culture cellulaire du laboratoire, est réalisée en utilisant un ensemble de 8 à 10 composés de référence couvrant une large gamme de coefficients de perméabilité. La conversion de P_{app} à P_{eff} peut être réalisée soit par le logiciel lui-même à l'aide de l'équation suivante (40) :

$$P_{eff} = 10^{0.4926 \cdot \log(P_{app} Caco - 2pH7.4)}$$

D'autres lignées cellulaires peuvent également être utilisés (par exemple MDCK ou PAMPA).

7. La fraction plasmatique non liée

La fraction non liée dans le plasma ($f_{u,p}$) est calculée comme le rapport de la concentration plasmatique non liée ($C_{p,u}$) sur la concentration plasmatique totale ($C_{p,tot}$) :

$$f_{u,p} = \frac{C_{p,u}}{C_{p,tot}}$$

Il existe plusieurs méthodes *in vitro* pour mesurer la fraction plasmatique non liée comme la dialyse à l'équilibre, l'ultrafiltration, ultracentrifugation, micro-dialyse, micro-extraction en phase solide et analyse frontale haute performance. La dialyse à l'équilibre (considéré comme la méthode standard pour les mesures de liaison) et l'ultrafiltration sont les deux méthodes les plus couramment utilisées (41).

8. Le ratio sang sur plasma (B/P)

Le ratio sang / plasma correspond à la concentration de médicament dans le sang total (C_B) par rapport à la concentration du médicament dans le plasma (C_P) (41).

$$B/P = \frac{C_B}{C_P}$$

3. Les modèles d'absorption

L'absorption décrit le processus par lequel les molécules passent du site d'administration à la circulation systémique. La majorité des médicaments disponibles sur le marché sont administrés par voie orale (42–45). L'absorption orale est un mécanisme complexe qui va avoir lieu au niveau du tractus gastro intestinal et est constituée de plusieurs étapes comprenant la phase biopharmaceutique (libération du principe actif de sa forme galénique suivie de sa dissolution dans les fluides gastriques), la phase de résorption (passage des molécules à travers la muqueuse digestive) et l'effet de premier passage (34,44–47).

L'absorption d'un médicament est caractérisée par sa biodisponibilité orale F . C'est la quantité ou la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation systémique et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Elle correspond à la fraction absorbée par le tube gastro-intestinale (f_a) et les fractions de la dose qui échappent à l'effet de premier passage intestinale (F_G) et hépatique (F_H) (44,48,49).

$$F = fa \times F_H \times F_G$$

L'EPP est responsable de la faible biodisponibilité de certains médicaments.

Les modèles d'absorption sont en général une représentation compartimentale du tube digestif, dont les différentes parties sont représentées par un ou plusieurs compartiments. C'est à l'intérieur de ces compartiments que se déroulent les processus de libération, dissolution, solubilisation, et de précipitation. En parallèle de ces compartiments sont implémentés d'autres compartiments représentant les entérocytes. Cette organisation permet de représenter par deux constantes de transfert les phénomènes d'absorption (k_a) et de sécrétion (k_e). Des processus de métabolisation et de transport peuvent être ajoutés dans certains modèles (27,48–52).

Il existe différents modèles d'absorption disponible dans le logiciel SimCYP® décrit ci-dessous.

1. Le modèle d'absorption à un compartiment (Mixing Tank model) :

Ce modèle est l'un des premiers modèles qui permet de caractériser l'absorption. Il a été introduit pour la première fois par Dressman et Fleisher (51). Dans ce modèle, le tractus gastro-intestinal est considéré comme un compartiment unique dans lequel la molécule se distribue de manière homogène grâce à une constante d'absorption (k_a ou k_{in}). La quantité de médicament qui va rentrer dans le compartiment va être considérée comme instantanément dissoute et la sortie du produit va être associée uniquement au temps de transit intestinal. Une représentation de ce modèle est présentée dans la figure 3 (53) :

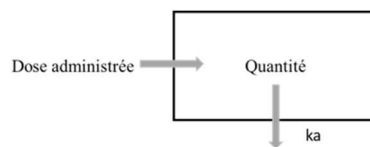


Figure 3- Modèle d'absorption Mixing Tank

Le modèle représente le tube gastro-intestinal comme un seul compartiment homogène avec k_a la constante d'absorption. (d'après Lin et Wong, 2017 (53))

Dans ce modèle, les phénomènes de métabolisme intestinale, effet de premier passage hépatique ne sont pas pris en considération. De plus, la concentration du médicament est considérée homogène (distribution normale) tout au long du tractus gastro-intestinal.

2. Modèle d'absorption CAT (Compartmental Absorption and Transit)

Ce modèle a été introduit plus tard par Yu et al (54) et est capable de prédire la quantité et la fraction absorbés du médicament en solution dans les différentes parties du tube digestif. Il est

constitué de 7 compartiments : le premier représente le duodénum, les deux suivants le jéjunum et les quatre derniers l'iléon. Ces sections vont être caractérisées par des temps de transit différents et des caractéristiques physiologiques différentes (53). Une représentation de ce modèle est présentée dans la figure 4.

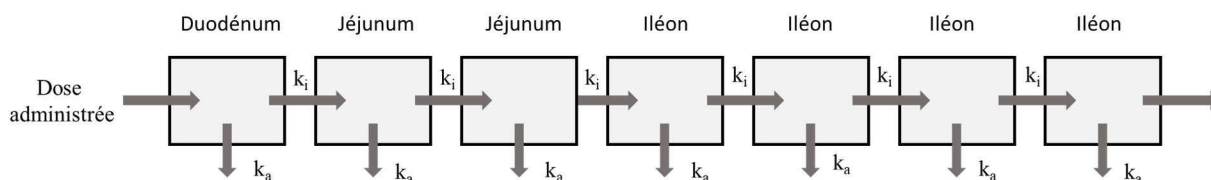


Figure 4- Modèle d'absorption CAT

Le modèle CAT est représenté par sept compartiments afin de décrire l'absorption le long des différents segments du tractus gastro-intestinale (d'après Lin et Wong, 2017 (53)).

Pour refléter les nombreuses conditions différentes du tractus gastro-intestinal, différents paramètres sont pris en compte : tels que la solubilité et le coefficient de perméabilité intestinale (P_{eff}).

3. Modèle d'absorption ADAM (The Advanced Dissolution Absorption and Metabolism model)

Ce modèle est basé sur le modèle ACAT (advanced compartmental and transit) développé dans le logiciel GastroPlus[®] et permet de prendre en compte l'effet de la formulation galénique dans l'absorption orale. En effet des compartiments de transit représentant les différents états de la molécule (forme solide, particules fines et molécules en solution) ont été ajoutés afin de prendre en compte les phénomènes de désintégration et dissolution du médicament dans chaque section du tube digestif. La dissolution est prédite à partir de la méthode décrite par Wang et Flanagan dans SimCYP[®].

Le tube digestif est représenté par 9 compartiments : les 7 compartiments présents dans le modèle CAT et deux compartiments supplémentaires : un compartiment pour l'estomac afin d'incorporer les processus de remplissage gastrique et un pour le colon pour décrire les possibles effets d'absorptions coloniques. De plus des paramètres physiologiques tels que le pH, l'aire de surface effective, le temps de transit et l'expression de transporteurs ont été ajouté pour chaque segment pour mieux représenter l'hétérogénéité du tractus gastro-intestinal. Enfin, l'incorporation d'un modèle « Q_{gut} » permet de mimer l'effet de premier passage intestinale (50,53).

Une représentation de ce modèle est présentée dans la figure 5.

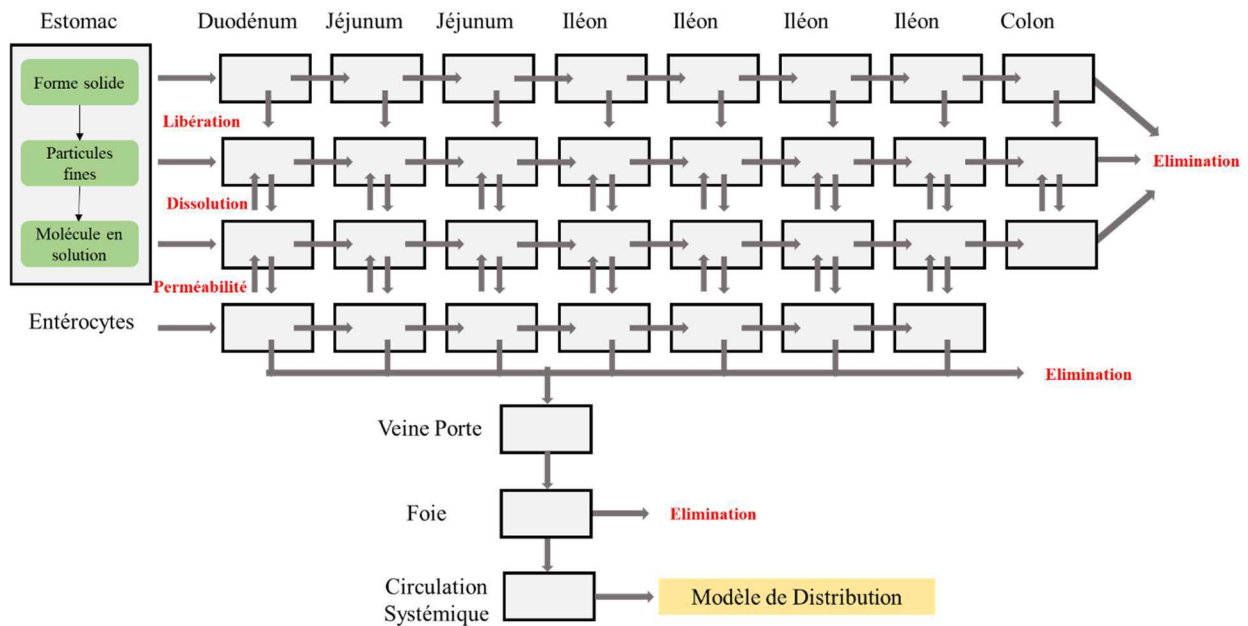


Figure 5- Le modèle d'absorption ADAM

Le modèle ADAM est décrit par 9 compartiments représentant le tube gastro-digestif dans lequel va avoir lieu les étapes de libération, dissolution, perméabilité, effet de premier passage intestinale et hépatique dans chaque segment. Prédire le profil pharmacocinétique de la formulation orale de dissolution in vitro, paramètres de P_{eff} et de disposition (d'après Lin et Wong, 2017(53) et Jamei et al, 2009 (50)).

4. Modèle d'absorption M-ADAM (multi-layer gut wall within ADAM)

Le modèle M-ADAM est une extension du modèle ADAM qui a été ajouté dans la version 15 de SimCYP et dans laquelle a été incorporé :

- Les différentes couches composant le tube digestif de la lumière intestinale vers l'entérocyte
- Une perméabilité limitée au niveau de la membrane basolatérale entre l'entérocyte et le fluide interstitiel
- L'ajout de la circulation lymphatique dans les phénomènes d'absorption

Ce modèle permet de mieux décrire les phénomènes d'efflux et d'influx au niveau de la membrane basolatérale de l'entérocyte pour mieux prédire l'absorption (50).

4. Les modèles de distribution

La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes (55–57).

Une substance médicamenteuse circule dans le sang sous deux formes : liée et libre. La liaison entre le médicament et les protéines plasmatiques est réversible et il existe un équilibre entre la forme libre et liée. La forme libre est active et capable de passer les barrières des tissus et atteindre son site d'action. La forme liée sert de réservoir de principe actif. Le médicament se distribue plus ou moins rapidement en fonction de son affinité aux protéines plasmatiques et/ou tissulaires et de sa vascularisation (56,57). Une fois dans les tissus la molécule va avoir plusieurs possibilités : elle peut se fixer à des protéines tissulaires pour former un complexe, se stocker (généralement dans les tissus adipeux), se métaboliser ou se fixer sur sa cible (43,55,56,58,59).

Le processus de distribution peut être représenté par un modèle physiologique compartimentale, où les compartiments représentent les tissus disponibles pour la diffusion du médicament et leurs connexions. La distribution d'un médicament dans l'organisme est caractérisée par un volume de distribution (Vd). C'est le volume dans lequel serait dissoute la quantité administrée de substance active pour obtenir la concentration plasmatique (60–63).

Deux types de modèles sont disponibles dans SimCYP[®] : le modèle PBPK minimal et le modèle full PBPK (30).

1. **Modèle PBPK Minimal**

Le modèle PBPK minimal est le modèle le plus simple et dans lequel chaque compartiment représente plusieurs organes ayant des caractéristiques similaires vis à vis de la molécule (e.g. tissus lipophiles ou hydrophiles, très perfusés ou peu perfusés et exprimant un transporteur). Ces modèles ont en général 1, 2 ou 3 compartiments. Le passage entre deux compartiments représente une barrière physiologique et la diffusion est représentée par une constante de transfert entre chaque compartiment. Un quatrième compartiment peut être ajouté le « SAC » (single adjusting compartment) qui est un compartiment non physiologique qui permet d'ajuster la concentration systémique de la molécule et ainsi représente la concentration globale de la molécule plus fidèle à la réalité. Ce modèle est généralement utilisé lorsque le volume de distribution est faible et lorsque la concentration plasmatique est similaire à celles obtenue au

niveau des différents tissus. Pour les composés ayant un volume de distribution plus important, le volume SAC peut être utilisé (30,60,63).

Une représentation de ce modèle est présentée dans la figure 6.

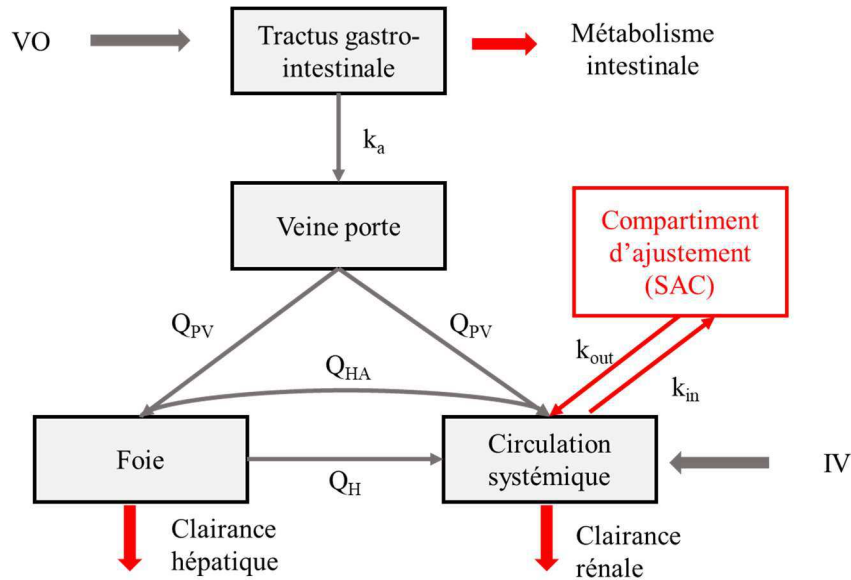


Figure 6- Structure du modèle de distribution "minimal PBPK"

Le modèle minimal PBPK est un modèle simple représenté par trois ou quatre compartiments représentant différents organes. f_a et k_a sont la fraction absorbée et la constante du taux d'absorption du premier ordre; E_G et E_H sont les fractions subissant une extraction de premier passage dans l'intestin et le foie, respectivement; et Q_H , Q_{HA} et Q_{PV} sont des flux sanguins dans la veine hépatique, l'artère hépatique et la veine porte, respectivement. Les constantes k_{in} et k_{out} sont des constantes de vitesse de premier ordre (h^{-1}) régissant le transfert de masse du médicament entre le compartiment systémique et le compartiment SAC. (d'après Xie et al.(64))

2. Full PBPK model

Dans ce modèle chaque compartiment représente un organe ou tissu différent (tels que le plasma, le tissu adipeux, les os, le cerveau, l'intestin, le cœur, les reins, le foie, les poumons, le muscle, le pancréas, la peau ou la rate). Chaque compartiment est relié par le réseau sanguin.

Le passage du sang aux tissus est généralement caractérisé par le coefficient de partition K_p qui est définie comme le rapport de la concentration du médicament dans les tissus à l'équilibre (C_{tissu}) par rapport à la concentration dans le sang à l'équilibre (C_{sang}) (56,57) :

$$K_p = \frac{C_{tissu}}{C_{sang}}$$

L'affinité d'une molécule pour un tissu est généralement obtenue *in vitro*, on parle de coefficient de distribution K_D . Ils sont calculés à partir des propriétés physico-chimiques (tels que la lipophilicité et l'ionisation) et de la composition des différents tissus (comprenant la fraction lipidique, aqueuse et protéique).

Une représentation de ce modèle est présentée dans la figure 7.

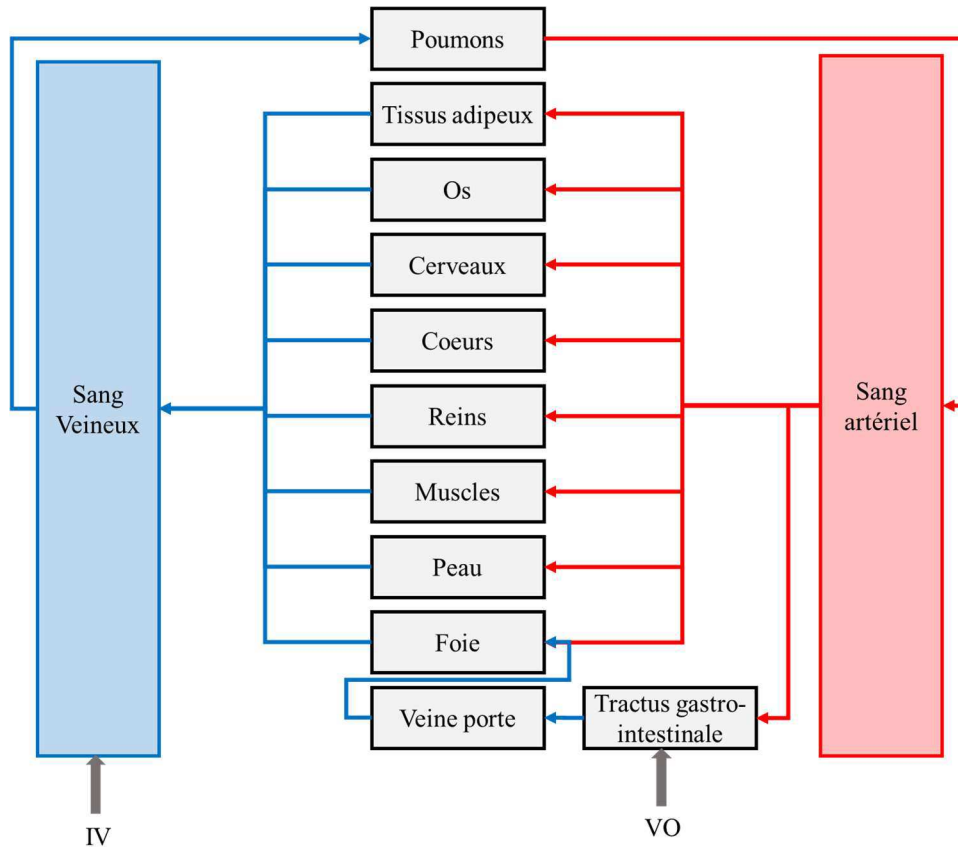


Figure 7- Modèle de distribution "full PBPK"

Dans ce modèle chaque compartiment représente un organe ou tissu différent (ex : plasma, tissu adipeux, os, cerveau, intestin, cœur, les reins, le foie, les poumons, le muscle, le pancréas, la peau, la rate). Chaque compartiment est relié par le réseau sanguin. (d'après Pilari et Huisinga, 2010 (63))

Dans ce type de modèle, le V_{ss} est prédit dans le logiciel SimCYP® à partir du coefficient de partition K_p . Trois méthodes mécanistiques publiées sont disponibles dans SimCYP® pour prédire le volume à état d'équilibre (V_{ss}) en utilisant les données physicochimiques et *in vitro* ($\log P$ et f_{up}) :

- la méthode basée sur Poulin et Theil (59) avec la correction de Berezhkovskiy (58), permet de prédire la distribution entre les tissus adipeux et non adipeux. Elle nécessite

la lipophilicité, la fixation aux protéines plasmatiques, et le pKa pour prédire à priori les Kp. Ses prédictions ne sont pas précises pour les bases cationiques lipophiles (e.g. bases fortes avec $pK_a \geq 7$), car elle ne prend pas en compte les interactions ioniques des molécules avec les lipides chargés présents au niveau des membranes cellulaires.

- la méthode basée sur Rodgers et al. (61,65) tient compte des variations de concentration entre les compartiments intra et extracellulaire. Cette méthode améliore les prédictions des bases modérées à fortes et des zwitterions aux fonctions très acides.
- la méthode basée sur le modèle de potentiel de membrane Rodgers and Rowland complétée par les équations à l'équilibre de Fick-Nernst-Planck permet d'incorporer la distribution du médicament dans les différents compartiments subcellulaire (66).

On peut également intégrer des phénomènes limitant grâce à l'ajout de compartiments additionnels :

- Lorsque le phénomène limitant de la vitesse de diffusion est le débit de perfusion. On parle de modèles **limités par la perfusion**.
- Lorsque le phénomène limitant de la vitesse de diffusion est le passage au travers barrières physiologiques, alors on parle de **de modèles limités par la perméabilité**.

Ces modèles limitants ne peuvent être utilisé qu'avec le modèle de distribution « full » (17).

5. Les modèles d'élimination

L'élimination d'un médicament peut être consécutive à deux phénomènes, soit une biotransformation chimique de la molécule (=métabolisme) soit une excrétion dans les fèces, les urines ou la bile (55,67–70).

Le métabolisme ou biotransformation décrit la dégradation enzymatique d'un médicament. Les enzymes responsables des biotransformations sont principalement produites dans les hépatocytes et réparties principalement en deux groupes, les enzymes de phase I (dont les cytochromes P450) et de phase II. Ces réactions vont donner naissance à un ou plusieurs métabolites qui peuvent contribuer à l'activité ou à la toxicité du médicament. Il a lieu essentiellement au niveau du foie cependant d'autres organes contribuent également, mais de façon moindre, au métabolisme des médicaments : intestin, poumons, peau et reins (68,70,71).

L'excrétion décrit le transport passif ou actif des molécules et leurs métabolites dans l'urine ou la bile. La plupart des médicaments sont excrétés par voie urinaire (voie principale) ou voie biliaire (voie accessoire). D'autres voies excrétoires sont possibles (tels que pulmonaires,

lacrymales ou salivaires) mais elles sont minoritaires (68,70,72). Il existe plus de 400 transporteurs actuellement identifiés au niveau du génome humain, qui sont regroupés en deux superfamilles : ABC (ATP Binding cassettes) et les SLC (Solute Carrier). Ils sont essentiellement retrouvés au niveau de l'épithélium de l'intestin, du foie et du rein et dans l'endothélium de la barrière hémato-encéphalique (71,73–76).

Lors du développement d'un médicament, la clairance systémique permet de caractériser l'élimination d'un médicament. La clairance systémique (CL) est définie comme le volume de sang ou plasma d'un composé totalement éliminé du corps par unité de temps (68,77,78).

Elle peut être estimée à partir des courbes de concentrations plasmatique au cours du temps après administration intraveineuse (IV) ou orale (PO).

Plusieurs options sont disponibles dans SimCYP[®], l'utilisateur peut entrer une clairance *in vivo* (IV ou PO) obtenue en clinique ou l'estimer à partir des données générées *in vitro*.

1. Estimation de l'élimination à partir de données *in vivo*

Lorsque seule la valeur de la clairance *in vivo* est utilisée, le modèle est capable de décrire l'élimination globale de la molécule. Les processus saturables tel que le métabolisme et le transport de médicaments ne sont cependant pas incorporé dans le modèle. Il n'est donc pas possible de prédire un risque d'interaction (79).

2. Extrapolation de la clairance *in vivo* du médicament à partir de données *in vitro*

Le logiciel Simcyp[®] permet d'extrapoler la clairance *in vivo* d'un médicament à partir des données générées *in vitro*, pour l'individu moyen et pour l'ensemble des populations. Celle-ci est obtenue par extrapolation *in vitro-in vivo* (IVIVE).

Le modèle « Enzyme Kinetic » permet l'incorporation de processus saturables dans les modèles PBPK. Pour cela les paramètres cinétiques enzymatiques (V_{\max} et K_m) ou des transporteurs (J_{\max} et k_m) impliquées dans l'élimination de la molécule étudiées, dans le cas d'un substrat, sont nécessaires. Ces paramètres sont estimés *in vitro* en utilisant divers systèmes, tels que les microsomes du foie humain (HLM), les microsomes intestinaux humains (HIM), les hépatocytes humains (HHEP), les systèmes recombinants (rhCYP, rhUGT) et les fractions cytosoliques ou tissulaires S9 (10,77,80–84).

A partir de ces paramètres *in vitro* (obtenus après incubation d'une concentration C de médicament sur ces systèmes), il est possible de calculer la clairance intrinsèque d'une enzyme ($CL_{\text{int,E}}$) ou d'un transporteur ($CL_{\text{int,T}}$) telle que :

$$CL_{int,E} = \frac{V_{max} \times C}{K_m + C} \qquad CL_{int,T} = \frac{J_{max} \times C}{K_m + C}$$

La clairance intrinsèque ($CL_{int,E}$ ou $CL_{int,T}$) obtenue est calculé à l'aide de la fraction libre du médicament. Il est donc nécessaire de corriger les mesures effectuées lors de l'incubation de microsomes et d'hépatocytes par la fraction non liée désignés par $f_{u_{mic}}$ et $f_{u_{inc}}$. On peut ainsi calculer, par exemple dans le cas des microsomes, la clairance intrinsèque non liée ($CL_{int,u}$) telle que :

$$CL_{int,u} = \frac{CL_{int}}{f_{u_{mic}}}$$

La valeur de $f_{u_{mic}}$ peut être obtenu *in vitro* par l'utilisation ou estimé à l'aide de la boîte à outils de prédiction de SimCYP[®], fournissant un moyen d'estimer la valeur à partir de la concentration en protéines incubées.

Puis une mise à l'échelle physiologique est réalisée en utilisant des facteurs d'extrapolation permettant ainsi une extrapolation de la clairance des médicaments chez l'homme. On obtient ainsi la clairance intrinsèque par gramme de l'organe étudié. Ces facteurs sont notés RAF/REF dans le logiciel SimCYP[®]. Les valeurs de clairance intrinsèque *in vitro* (CL_{int}) sont ensuite ajustées à l'équivalent de l'organe *in vivo* en utilisant le poids moyen de ce dernier.

Par exemple on peut calculer la clairance intrinsèque hépatique *in vivo* à l'aide des équations suivantes (80) :

- Pour les microsomes :

$$CL_{uH,int}(L/h) = CL_{u,int}(per\ mg\ de\ microsome) \times MPPGL \times Poids\ du\ foie$$

- Pour les hépatocytes :

$$CL_{uH,int}(L/h) = CL_{u,int}(per\ millions\ hépatocytes) \times HPGL \times Poids\ du\ foie$$

- Pour les systèmes recombinants : (l'abondance de l'enzyme (X_j) est également prise en compte dans le calcul final)

$$CL_{int}(L/h) = \left[\sum_{j=1}^n \left(\sum_{i=1}^n \frac{ISEF_{ij} \times V_{max(rhCYP)_i} \times X_j}{K_m(rhCYP)_i} \right) \right] \times MPPGL \times Poids\ foie$$

Les différentes étapes de l'extrapolation *in vitro-in vivo* sont représentés dans la figure 8 :

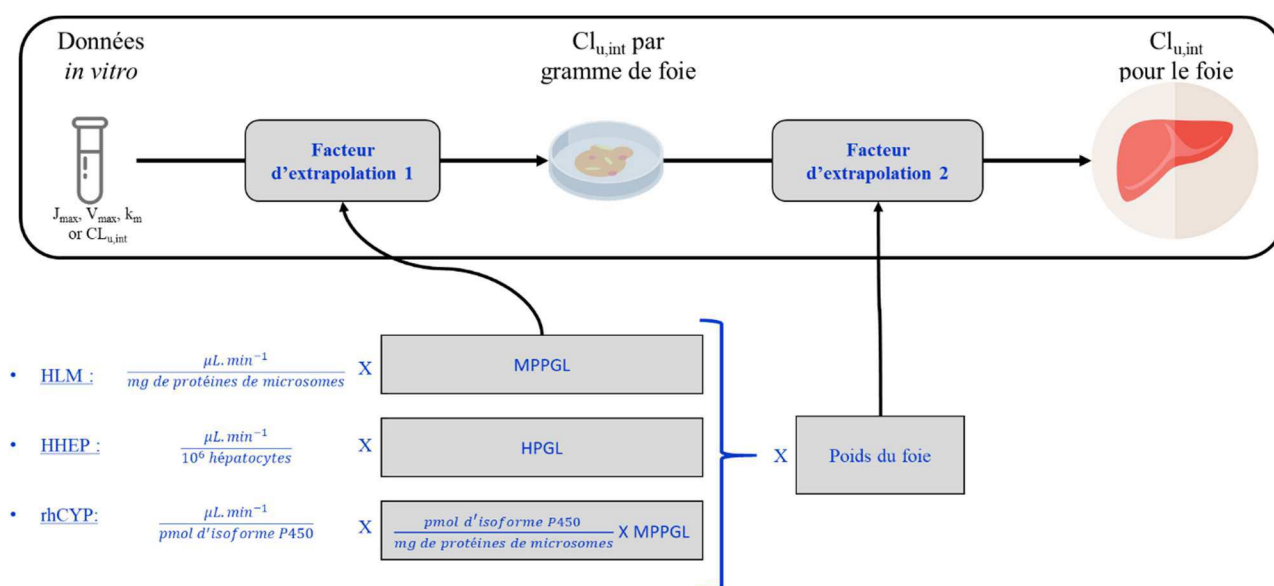


Figure 8- Extrapolation *In vitro in vivo* pour déterminer la clairance intrinsèque hépatique

3. Extrapolation de la clairance du médicament à partir de la clairance intrinsèque d'organe

Le logiciel Simcyp® permet également d'extrapoler la clairance d'organe *in vivo* d'un médicament à l'aide du modèle « Whole body ». Ces modèles prennent en compte le flux sanguin, le taux de fixation des protéines et la clairance intrinsèque enzymatique pour déterminer la clairance d'organe.

La clairance d'organe reflète la capacité d'un organe à éliminer le composé du sang. Dans un modèle PBPK, chaque organe est représenté par un compartiment relié entre eux par la circulation sanguine. Au niveau du pôle artérielle une concentration C_A va rentrer dans l'organe et au niveau veineux une concentration C_V à une vitesse équivalente au débit sanguin (Q). Dans les organes dans lequel le métabolisme va avoir lieu, une part du médicament va être métabolisé. On peut ainsi obtenir la clairance d'organe en fonction du débit sanguin et du ratio d'extraction (E) tel que (77,83,85) :

$$CL_{organe} = Q \times E \quad \text{avec :} \quad E = (C_A - C_V)/C_A$$

Une représentation d'un organe métabolique dans un modèle PBPK est représenté dans la figure 9.

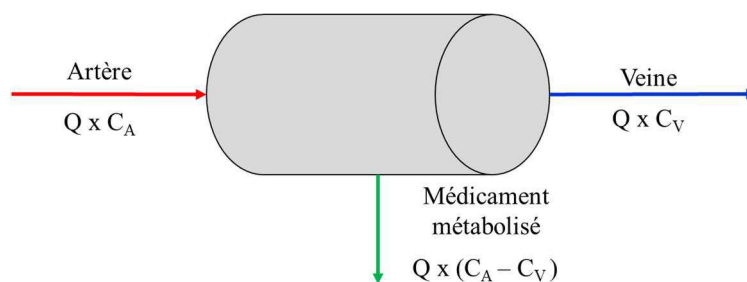


Figure 9- Modélisation d'un organe métabolique

Le médicament arrive dans l'organe au niveau du pôle artérielle à une concentration C_A et sort au niveau veineux à une concentration C_V à une vitesse équivalente au débit sanguin (Q). Dans les organes dans lequel le métabolisme va avoir lieu, une part du médicament va être métabolisé en fonction du débit sanguin et du ratio d'extraction (E) (d'après Mehvar, 2018 (77)).

Les clairances d'organes les plus utilisés sont les clairances hépatiques, rénales et biliaires (68,69,77).

a. Les modèles hépatiques

La clairance hépatique (CL_H) est constituée de la clairance métabolique et la clairance biliaire.

$$CL_H = CL_m + CL_b$$

Trois modèles sont disponibles dans SimCYP® pour définir la relation entre les paramètres physiologiques et le rapport d'extraction ou clairance hépatique : le modèle bien agités (ou veineux à l'équilibre) « well stirred » (85), le modèle de tube parallèle (ou sinusoidal perfusion)(85) et le modèle de dispersion (84).

Ces modèles permettent de calculer la clairance hépatique à partir de l'équation suivante :

$$CL_H = Q_H \times E$$

Ils diffèrent par la manière dont le ratio d'extraction est calculé mais ils considèrent tous que seule la molécule libre traverse les membranes et que le passage du médicament du sang vers le foie est limité par la perméabilité

Le modèle « well-stirred » est le modèle le plus simple des trois et le modèle par défaut utilisé par SimCYP®. Il suppose que seul le médicament non lié peut interagir avec l'enzyme métabolisant et que la concentration de médicament non liée dans les cellules du médicament

équivalent à la concentration plasmatique non liée. Le coefficient d'extraction est défini par l'équation suivante :

$$E_H = \frac{fu_B \times CL_{u_{int}}}{Q_H + fu_B \times CL_{u_{int}}} \quad \text{avec} \quad fu_B = fu \times \frac{C_p}{C_B}$$

où Q_H est le débit sanguin hépatique, f_{ub} est la fraction non liée dans le sang, $CL_{u_{int}}$ la clairance intrinsèque non liée, f_u est la fraction non liée dans le plasma, C_p la concentration totale dans le plasma et C_B la concentration totale dans le sang (29).

b. Extrapolation de la clairance biliaire du médicament à partir de données *in vitro*

Dans SimCYP[®], la clairance biliaire est extrapolée à partir d'une valeur obtenue à partir de la clairance intrinsèque obtenu sur des hépatocytes (pour la sécrétion biliaire) ou peut être dérivés des paramètres cinétiques des transporteurs (pour le transport au niveau des canalicules) (79).

c. Extrapolation de la clairance rénale

La clairance rénale correspond aux composés éliminés par les reins. Elle désigne le volume de plasma que les reins débarrassent complètement d'une substance en une temps donnée, habituellement en une minute. L'élimination rénale (CL_R) est déterminée par la filtration glomérulaire (CL_{FG}), sécrétion tubulaire active ($CL_{sécrétion}$) et la réabsorption tubulaire ($CL_{réabsorption}$):

$$CL_R = CL_{FG} + CL_{sécrétion} - CL_{réabsorption}$$

La prédiction de la clairance rénale dans SimCYP est basée sur la créatinémie pour prédire le taux de filtration glomérulaire (GFR). Il est possible de prédire le GFR via deux équations : (Cockcroft et Gault, 1976 (86) qui est l'approche recommandée par la FDA et celle utilisée par défaut dans SimCYP et l'équation MDRD (modification of diet in renal disease) (87). Le calcul de la créatinémie est liés à l'âge et des relations distinctes pour les hommes et les femmes existent tels que (86) :

$$CL_R = Q_R \times \left(\frac{fu_B \times GFR}{Q_R} \times \left(1 - \frac{fu_B \times GFR}{Q_R} \right) \times \left(\frac{Q_R \times fu_B \times CL_{u,int,sec}}{Q_R + fu_B \times CL_{u,int,sec}} \right) \right) \times (1 - F_{reabs})$$

d. Extrapolation de la clairance intestinale

Au niveau de l'intestin, le CYP3A4 et la P-gp participe au premier passage intestinal du médicament (F_G). Dans le modèle ADAM décrit plus haut, l'implication de ces enzymes et transporteurs ont été ajouté grâce au modèle Q_{gut} . Dans ce modèle le flux sanguin va être

dépendant de la perméabilité à travers de la membrane des entérocytes et du retour veineux au niveau des séreuse tel que :

$$Q_{gut} = \frac{Q_{villi} \times CL_{perm}}{Q_{villi} + CL_{perm}}$$

Où Q_{villi} le flux sanguin au niveau des villosité de l'intestin, CL_{perm} est une clairance définissant la perméabilité à travers les entérocytes (29). La F_G est alors calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$F_G = \frac{Q_{gut}}{Q_{Gut} + fu_G \times CLu_{int,G}}$$

e. Approche rétrograde

Dans les cas où les données cinétiques *in vitro* font défaut, les modules rétrogrades peuvent être utilisés pour dériver prédire la clairance intrinsèque à partir des clairances *in vivo* utilisant une approche « descendante » (21,29).

Les fractions métaboliques (f_m) *in vivo* des enzymes ou transporteurs intervenant dans le métabolisme d'une molécule peuvent être calculés à partir de ratio d'interaction issue d'études cliniques d'interaction. Le ratio d'interaction (R) est défini comme le rapport entre l'exposition en présence et en absence d'inhibiteur/inducteur tels que (29) :

$$R = \frac{AUC_{(en\ presence\ d'inhibiteu\ /inducteur)}}{AUC_{(en\ absence\ d'inhibiteur/inducteur)}}$$

Fahmi et al, (40) ont montré que le risque d'interaction d'une molécule substrat peut être prédit par calcul statique mécanistique décrit par l'équation ci-dessous :

$$R = \frac{1}{[A_g * B_g * C_g] * (1 - F_g) + F_g} * \frac{1}{[A_h * B_h * C_h] * f_m + (1 - f_m)}$$

Elle prend en compte l'effet net de l'inhibition compétitive (noté A), l'inhibition temps-dépendant (noté B), et l'induction (noté C) intestinal (noté g) et hépatique (noté h). La fraction disponible après le passage intestinal (noté F_g) et la fraction métabolique de l'enzyme victime de l'interaction du substrat (noté f_m) sont également incluses dans l'équation. Le détails des équations A_g , B_g , C_g et A_h , B_h , C_h sont décrites dans l'article de Fahmi ainsi que dans la guideline (13,40).

Afin de simplifier l'équation, les hypothèses suivantes ont été formulées par exemple pour un inhibiteur fort :

- La contribution des enzymes intestinales est considérée comme négligeable.
- Seules l'effet net de l'inhibition compétitive semble avoir lieu.

L'équation devient alors :

$$R = \frac{1}{[A_h] * f_m + (1 - f_m)} \quad \text{avec : } A_h = \frac{1}{1 + ([I]_h/k_i)}$$

De plus, lors de la réalisation d'étude clinique d'interaction, les inhibiteurs de références sont généralement puissants. La constante d'inhibition (k_i) est alors très faible, la valeur de $[I]_h/k_i$ tend vers ∞ et A_h tend vers 0. L'équation peut donc être simplifiée tel que :

$$R = \frac{1}{1 - f_m}$$

La fraction métabolique (f_m) *in vivo* peut donc être calculée à partir de l'équation suivante :

$$f_m (in vivo) = 1 - \frac{1}{R}$$

De la même manière on peut calculer la f_m *in vivo* d'une enzyme ayant un polymorphisme génétique (ex CYP2D6) en comparant l'exposition des métaboliseurs rapides et lents tel que :

$$R = \frac{AUC_{(metaboliseur rapide)}}{AUC_{(metaboliseur lent)}}$$

6. Prédiction de l'interaction médicamenteuse

Les interactions médicamenteuses sont souvent la conséquence d'une inhibition ou une induction d'enzymes et/ou de transporteurs présents au niveau des sites ADME du médicament. La molécule victime de l'interaction est appelé le « substrat » et celle à l'origine de l'interaction est appelé le « perpetrator » (inhibiteur/inducteur) (1–3).

Le logiciel SimCYP® permet de prédire des interactions médicamenteuses comprenant notamment des phénomènes d'inhibition enzymatique (réversibles ou MBI) et induction enzymatique. La prédiction par le logiciel se fait à deux niveaux : la prévision de la variation nette de l'exposition et la modification de la concentration plasmatique totale du médicament

en fonction du temps. Cela permet aux utilisateurs d'identifier les personnes les plus à risque très tôt dans le développement d'un médicament.

L'évaluation de la modification de l'exposition d'un médicament suite à la coadministration d'un inhibiteur/inducteur repose sur la compréhension du métabolisme du substrat et la fraction métabolisée de chaque enzymes notée (f_m). On peut estimer l'impact d'un inhibiteur ou d'un inducteur en estimant le ratio d'interaction.

L'effet nette de l'interaction peut être décrits comme la somme de la variation de la clairance intrinsèque de chaque enzyme j (notée $\Delta CL_{u,int,j}$) en fonction de leurs fractions métaboliques (f_{mj}) sur un substrat. On obtient alors :

$$R = \frac{1}{\sum_{j=1}^n (f_{mj} \times \Delta CL_{u,int,j}) * f_m + (1 - \sum_{j=1}^n f_m)}$$

En fonction du type d'interaction qui va avoir lieu, seule $\Delta CL_{u,int,j}$ va avoir une expression différente (29,79).

- Cas de l'inhibition compétitive :

Un inhibiteur est une substance qui se lie à une enzyme ou un transporteur afin d'en diminuer l'activité. Le substrat ne pourra pas se fixer sur son site d'action ce qui a pour conséquence d'augmenter la concentration plasmatique de la molécule. La puissance d'inhibition pour l'enzyme est traduite par la constante d'inhibition K_i (en M). Plus K_i est petit et plus la puissance pour l'enzyme est grande (88,89).

Dans SimCYP[®], la variation de la clairance intrinsèque du substrat est définie par plusieurs inhibiteurs compétitifs p avec k chaque enzyme qui a une concentration $[I]$ et dont la constante d'inhibition k_i sont obtenue de manière in vitro, tel que :

$$\Delta CL_{u,int,j} = \frac{1}{1 + \sum_{k=1}^p ([I]_k / k_{ik})}$$

Ou f_{mj} est la fraction métabolique du substrat et $CL_{u,int,j}$ la clairance intrinsèque dont la voie métabolique j a été inhibé (29,79).

- Cas de l'inhibition basée sur le mécanisme (MBI)

L'inhibition par mécanisme MBI correspond à une perte d'activité enzymatique en fonction du temps.

Dans ce processus, on va avoir une première étape catalytique du substrat (ou conversion métabolique). Le métabolite obtenu va former une espèce inhibitrice active (EI*) qui pourra ensuite se lier à l'enzyme, entraînant son inactivation. On a alors une perte irréversible ou quasi irréversible de la fonction enzymatique, nécessitant la synthèse d'une nouvelle enzyme pour le rétablissement de l'activité (90).

Le logiciel SimCYP® peut prédire l'ampleur de l'inhibition MBI *in vivo*. Pour cela il est possible de calculer la variation de la clairance intrinsèque à partir de données *in vitro* tel que :

$$\Delta CL_{u,int,j} = \frac{k_{deg}}{[I] \times k_{inact} / ([I] + K_I)}$$

Où [I] est la concentration de l'inducteur sur le site métabolique, k_{deg} est la vitesse de renouvellement de l'enzyme, k_{inact} est la constante d'inactivation de l'enzyme et K_I la constante d'inhibition (29,79).

- Cas de l'induction

Un inducteur enzymatique est une substance qui va augmenter la synthèse et l'activité enzymatique ce qui va avoir pour conséquence de diminuer la concentration plasmatique et donc l'effet thérapeutique de ces médicaments.

Les inducteurs enzymatiques augmentent la quantité d'enzymes, soit en inhibant leurs dégradations (mécanisme mineur), soit en augmentant leurs expressions génétiques (mécanisme majeur) ils ne sont généralement pas spécifiques d'une isoenzyme donnée, mais ils activent de très nombreux systèmes enzymatiques. Du fait de son mécanisme, l'induction enzymatique est un phénomène progressif, atteignant son maximum en 10 jours (parfois 2 à 3 semaines pour se développer totalement) et disparaissant progressivement dans le même laps de temps à l'arrêt de la substance inductrice. C'est donc un phénomène non immédiat et réversible (71,88,91).

Le logiciel SimCYP® peut être utilisé pour évaluer le potentiel inducteur de nouvelles entités chimiques à des concentrations cliniquement pertinentes au sein de populations virtuelles tel que :

$$\Delta CL_{u,int,j} = 1 + \left(\frac{Ind_{max} \times [I]}{Ind_{C50} \times [I]} \right)$$

Ou [I] est la concentration de l'inducteur sur le site métabolique, Ind_{max} est l'augmentation maximale de l'enzyme en présence d'une forte concentration inducteur et Ind_{C50} est la concentration d'inducteur qu'il faut pour atteindre la moitié de l'effet maximale de l'inducteur

Le modèle d'induction SimCYP® est très flexible et peut gérer différentes conceptions expérimentales *in vitro*(49,79).

7. Les outils estimation des paramètres

Des outils permettant d'estimer ou d'optimiser certains paramètres sont disponibles dans SimCYP® tel que l'analyse de sensibilité automatisée (ASA) et l'estimation des paramètres (PE) (11,30,92).

L'outil ASA permet d'évaluer l'impact d'un paramètre d'entrée liée à la molécule ou à la population sur les paramètres de sortie (tels que l'AUC ou le C_{max}) et le profil pharmacocinétique. Il permet également de choisir les paramètres à optimiser ou d'orienter le choix sur une valeur si plusieurs sont disponibles dans la littérature (11,30,92).

L'outil PE permet d'estimer la valeur d'un paramètre, à l'aide d'algorithmes implémentés, en comparant les résultats prédits avec des données observées. Différents algorithmes sont disponibles dans SimCYP® tels que Hooke-Jeeves, Nelder-Mead, les algorithmes génétiques, les méthodes hybrides). Ils sont capables de mesurer la différence globale entre les résultats prédits par le modèle et les données observées en minimisant la variable d'erreur. Le paramètre final obtenu est la valeur pour laquelle les paramètres prédits représentent le mieux les variables observées (11,30,92)

8. Les bibliothèques de molécules endogènes et exogènes disponibles dans SimCYP®

Dans le logiciel SimCYP®, il existe une bibliothèque de molécules endogènes et exogènes permettant de modéliser et simuler les interactions médicamenteuses.

Il s'agit en général de molécules substrat, inducteur, et/ou inhibiteur des principales enzymes impliquées dans le métabolisme. La plupart de ces molécules sont référencées par la FDA dans une liste de molécules recommandées pour conduire les études d'interaction *in vitro* et *in vivo*. Ces bibliothèques sont améliorées à chaque nouvelle version de SimCYP® et contiennent de plus en plus de molécules (30–32,92,93).

9. Les bibliothèques de populations disponibles dans SimCYP®

Il est possible de réaliser les simulations dans SimCYP® avec deux types de populations : des populations dites représentatives et des populations dites virtuelles. Une population virtuelle peut être générée à partir de valeurs et de formules décrivant des variables démographiques, anatomiques et physiologiques corrélées en utilisant une approche Monte Carlo.

Des bases de données ont été développées pour plusieurs espèces telles que la souris, le rat, le chien, le singe et l'homme. Elles contiennent les paramètres de population spécifiques à chaque espèce. De plus, il en existe pour différents états physiologiques ou pathologiques chez l'Homme (tels que les prématurés, les nouveau nés, enfants, adolescents, adultes, personnes âgées, la femme enceinte et les insuffisants rénaux). Cela permet d'extrapoler un modèle développé à une population dont la mise en place de l'étude clinique est complexe (ex : cas de la pédiatrie).

Ces modèles de population nécessitent une connaissance détaillée des modifications des mécanismes physiologiques et pathologiques pour mieux décrire la pharmacocinétique. Ces informations sont généralement issues de la littérature(21,30–32,92,93).

C. Applications de la modélisation PBPK dans la prédiction d'interaction médicamenteuse

L'intérêt de l'utilisation de cette approche dans le développement du médicament a été démontré par de nombreuses publications et par le nombre croissant d'autorisations de mise sur le marché (AMM) basée sur cette approche. Par exemple, entre 2008 et 2012, 33 soumissions d'AMM qui ont été approuvées par la FDA comportaient un modèle PBPK. Il a également été démontré que la majorité des demandes d'AMM (61% des 33 soumissions) utilisées comme outils la modélisation PBPK pour prédire un risque d'interaction médicamenteuse (17). Le modèle PBPK de l'ibrutinib est un bon exemple (94). En effet sur la base de ces prévisions PBPK, les recommandations posologiques ont été conçues pour l'utilisation d'inducteurs et d'inhibiteurs du CYP3A4 (en fonction du caractère faible, modéré ou fort) au cours de traitement à l'ibrutinib et ont été approuvées par la FDA et l'EMA, en tant que recommandations pour le RCP. L'acceptabilité du modèle a été vérifiée par comparaisons entre les simulations utilisant le modèle PBPK et les données observées de deux études cliniques d'interactions : une avec co-administration de kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) et la rifampicine (puissant inducteur du CYP3A4). Les 9 scénarios restants étaient tous basés sur les résultats

des simulations avec des inhibiteurs faibles (fluvoxamine, azithromycine) et modérés (diltiazem, voriconazole, clarithromycine, itraconazole, érythromycine), et inducteurs modérés (éfavirenz) et puissants du CYP3A4 (carbamazépine).

Récemment Jee Sun Min et Soo Kyung Bae (95), ont réalisé une revue bibliographique d'articles de modèles PBPK utilisé pour prédire des interactions médicamenteuses. Ils, ont ainsi identifié que 107 modèles PBPK avaient été publiés jusqu'en octobre 2017 pour prédire des interactions médicamenteuses dont 105 concernés des molécules différentes. La majorité concernée des molécules oncologiques (27%) et été utilisés pour simuler des interactions associées aux CYP3A4 (85%).

De plus, en 2017 les agences règlementaires ont rédigé des guidelines spécifiques à la modélisation PBPK soulignant la confiance des agences dans l'utilisation de cette méthode (18,19).

OBJECTIF DU PROJET

L'oncologie est l'un des 5 axes thérapeutiques pour lequel des candidats-médicaments sont développés par les laboratoires SERVIER. Les patients atteints de Cancers reçoivent généralement un grand nombre de médicaments comprenant des anticancéreux mais aussi des traitements symptomatiques (des antidouleurs, des antiémétiques, etc.) qui sont susceptibles d'interagir entre eux et avec la molécule en développement. L'évaluation du risque d'interaction pour un candidat-médicaments anti-cancéreux est donc important (93).

Lors du développement de ces molécules, les études de phase 1 sont réalisées le plus souvent chez le patient, du fait de leur mécanisme d'action, contrairement à des candidats-médicaments d'autres aires thérapeutiques où ces études sont réalisées chez des volontaires sains uniquement. Cette contrainte nécessite que le risque d'interaction soit connu dès les stades précoces de développement. Pour cela, la modélisation PBPK est un bon outil prédictif. L'identification d'un risque lors de ces phases pourra conduire à la mise en place d'études cliniques spécifiques ou de contre-indications afin de limiter l'apparition d'effets indésirables et le maintien de l'efficacité des traitements en cas de co-administration.

L'objectif de mon travail était d'initier la constitution d'une bibliothèque de modèles PBPK de médicaments actuellement utilisés en clinique chez des patients atteint de Cancers. Ces modèles pourront être utilisé lors du développement d'un anticancéreux pour prédire le risque

d'interaction dans les meilleurs délais et avec la meilleure précision possible et d'orienter le design des études cliniques.

MATERIELS ET METHODES

Le travail présenté ci-dessous a été réalisé au sein de TECHNOLOGIE SERVIER, dans le cadre de mon stage de master 2 (96). Il a consisté à l'identification puis la sélection de molécules pour lesquelles le développement d'un modèle PBPK serait un atout pour répondre à cette problématique. Puis le développement et la validation de ces modèles a été réalisée à l'aide du logiciel SimCYP®.

A. Identification des molécules d'intérêts

Après discussion avec les différents services (la pharmacovigilance, la pharmacocinétique clinique et le pôle d'innovation thérapeutique en oncologie) et acteurs du groupe SERVIER recevant ces problématiques, une liste initiale de molécules d'intérêts a été construite. Parmi ces molécules, les spécialités contenant qu'un seul principe actif ont été conservés. De plus, les protéines thérapeutiques ont été exclues de cette liste.

Différentes étapes de sélection ont ensuite été appliquées et sont résumés dans la figure 10 :

- La première étape a été de vérifier l'intérêt de développer un modèle PBPK pour chaque molécule de la liste. Pour cela, la voie d'élimination des molécules (pour les substrats) ou le caractère inhibiteur ou inducteur (pour les inhibiteurs ou inducteurs) devait être connu. La part de contribution des enzymes ou des transporteurs (f_m , k_m , V_{max} ou J_{max}) et/ou les paramètres d'interaction (IC_{50} , K_i , E_{max} , EC_{50}) étaient essentiels à la construction du modèle. L'absence de ces paramètres était un critère d'exclusion.
- La présence d'études cliniques avec un substrat (pour un inhibiteur ou inducteur) ou un inhibiteur/inducteur (pour un substrat) de référence confirmant le risque d'interaction était nécessaire pour valider le modèle. Si une étude clinique infirmait le risque d'interaction, le produit n'était pas retenu pour la suite de l'étude.
- La disponibilité des paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques nécessaire à la construction du modèle PBPK ainsi que la présence d'études cliniques de pharmacocinétique et d'interaction nécessaire à la validation du modèle constituait une étape cruciale.

- Enfin, l'existence de modèle PBPK pour les molécules sélectionnées était un atout et a été vérifiés au préalable. Une recherche bibliographique dans PubMed a été effectuée en utilisant les termes « Physiologically based pharmacokinetic modelling », « Physiologically based pharmacokinetic modeling » ou « Physiologically based pharmacokinetic model » suivie du nom de la molécule d'intérêt. Cette recherche a été réalisée pour une période antérieure à Mars 2017. La présence d'un modèle PBPK dans la littérature avait pour objectif de constituer la bibliothèque de modèle plus rapidement.

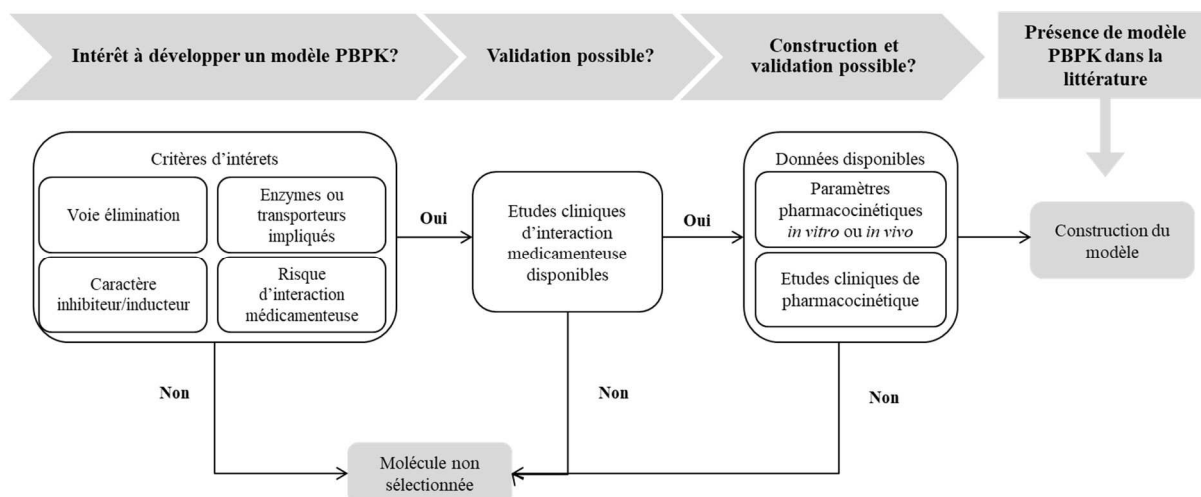


Figure 10- Les étapes de sélection des molécules pour lesquelles il existe un intérêt à développer un modèle PBPK.

Pour la sélection des molécules, l'intérêt de développer un modèle PBPK a été le premier critère de sélection. Pour cela la part de contribution des enzymes et transporteurs impliqués dans la voie d'élimination et le caractère inhibiteur ou inducteur ont été investigués afin d'établir un risque potentiel d'interaction médicamenteuse. Ce risque était infirmé ou confirmait par des études cliniques d'interaction. Leurs disponibilités étaient donc nécessaires pour la validation du modèle. Enfin la disponibilité des paramètres pharmacocinétiques et d'études cliniques constituait le dernier critère de sélection. La présence ou non d'un modèle PBPK dans la littérature n'était pas rédhitoire dans le choix final des molécules. (d'après le rapport de stage de Master 2 Sarah LOBET (96)).

B. Stratégie de modélisation employée

L'ensemble des modèles PBPK ont été construits à l'aide du logiciel SimCYP® (SimCYP Limited, Sheffield, UK ; Version 17) en suivant la stratégie de modélisation suivante pour chacune des molécules sélectionnées :

- L'objectif auquel le modèle devait répondre a été défini en amont de la construction du modèle.

- La majorité des paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques *in vitro* ou *in vivo* ont été collectés dans des bases de données de la littérature (Aurquest, DIDB (the University of Washington Drug Interaction Database (<http://www.druginteractioninfo.org/>)) ou dans des publications issues de la littérature. Certains paramètres ont été générés à partir d'études réalisées au sein de TECHNOLOGIE SERVIER.
- Un modèle PBPK initial pour chaque molécule a alors été construit à partir des données collectées. Les paramètres indisponibles ont été estimés *in silico* dans SimCYP®. L'estimation *in silico* a été réalisée à l'aide de l'outil « estimation des paramètres », en utilisant la régression des moindres carrés.
- Des simulations d'études pharmacocinétiques cliniques similaires à des études disponibles dans la littérature ont été réalisées à l'aide du logiciel. Les profils et les paramètres pharmacocinétiques dérivés (AUC et C_{max}) prédits et observés ont été comparés afin d'évaluer et valider la prédiction de la pharmacocinétique de la molécule par le modèle PBPK précédemment construit. Les critères d'acceptation du modèle ont été définis en fonction de la marge thérapeutique du produit.
- Lorsque les simulations ne répondaient pas aux critères d'acceptation, le modèle n'était pas capable de décrire la pharmacocinétique du produit. Dans ce cas, les paramètres ayant un impact majeur sur les paramètres dérivés et sur les profils pharmacocinétiques ont été identifiés grâce à l'outil « analyse de sensibilité automatisée » (ASA) disponible dans SimCYP®. Puis une fois identifié, ces paramètres ont été estimés à partir de jeux de données observées et de l'outil PE afin d'améliorer la prédiction du modèle.
- La même méthodologie a ensuite été suivie pour la prédiction du risque d'interactions médicamenteuses par le modèle. Lorsque la molécule d'intérêt était substrat ou inhibiteur/inducteur, les simulations ont été réalisées respectivement avec des modèles PBPK inhibiteur/inducteur ou substrat de référence disponible dans la librairie de SimCYP®. Les profils pharmacocinétiques avec ou sans inhibiteur/inducteur ainsi que les ratios d'interactions prédits et observés ont ensuite été comparés afin d'évaluer et valider le modèle selon les critères d'acceptations définies.

La figure 11 résume les différentes étapes.

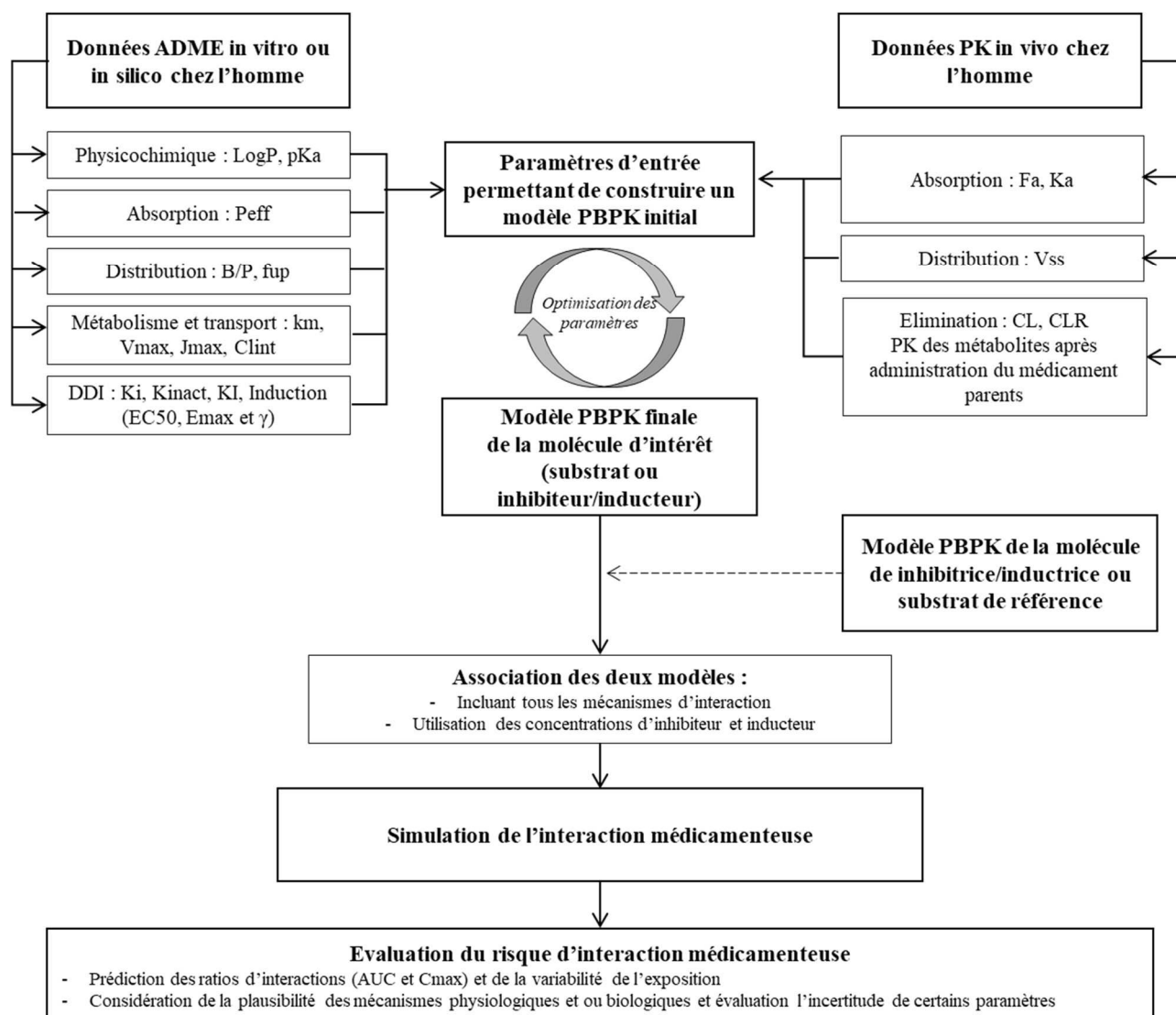


Figure 11-Stratégie de construction d'un modèle PBPK pour répondre à une problématique d'interaction médicamenteuse

Un modèle PBPK initial est construit à partir des paramètres in silico, in vitro ou in vivo collectées. Après optimisation du modèle à l'aide de données cliniques de pharmacocinétiques afin d'obtenir le modèle PBPK finale substrat. Des études d'interaction cliniques sont ensuite simulé à l'aide du modèle finale et des modèles inhibiteurs ou inducteurs de références disponibles dans SimCYP. Les ratios d'interaction prédits et observées sont ensuite comparés afin de qualifiées le modèle PBPK. (D'après le rapport de stage de Master 2 Sarah LOBET(96)).

C. Construction des modèles PBPK

1. Construction du modèle PBPK géfitinib

1. Pharmacocinétique du géfitinib

Le géfitinib (Iressa[®]) est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique. Il est administré par voie orale et présente une bonne biodisponibilité ($F \approx 60\%$). Son volume de distribution est important ($V_d = 1400L$) et sa demi-vie longue ($t_{1/2} = 48h$). Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (90 %). Il est principalement métabolisé au niveau du foie par le CYP3A4 (majeur) et le CYP2D6 (mineur)(97).

2. Structure du modèle PBPK géfitinib

L'objectif du modèle PBPK du géfitinib est de prédire des interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4. Un modèle PBPK substrat a donc été développé.

Les paramètres d'entrée (physicochimiques et pharmacocinétiques) initiaux nécessaires à la construction du modèle ont été collectés dans la littérature ou obtenues à partir des résultats d'études *in vitro* réalisées au sein de TECHNOLOGIE SERVIER.

Dans la littérature, des profils pharmacocinétiques pour cette molécule étaient disponibles après administration unique par voie orale et intraveineuse (98). La construction du modèle a donc été réalisée séquentiellement à partir de ces deux voies d'administrations. Les données observées après administration intraveineuse ont permis dans un premier temps de construire les phases de distribution et d'élimination, puis les données observées après administration orale ont permis d'enrichir le modèle avec la phase d'absorption.

a. Le modèle d'absorption du géfitinib

Un modèle « ADAM » a été utilisé pour décrire l'absorption du géfitinib dans l'organisme afin d'incorporer la contribution intestinale du CYP3A4 dans la prédiction du risque d'interaction. La perméabilité effective (P_{eff}) chez l'homme a été prédite *in silico* en se basant sur les résultats de perméabilité mesurée *in vitro* sur des cellules $CaCO_2$ ($P_{CaCO_2, pH7.4}$) (*Données acquises au sein de TECHNOLOGIE SERVIER*). Une courbe de calibration préalable a été réalisée à partir de mesures de perméabilités apparentes (P_{app}) pour des molécules de références. L'ensemble de ces valeurs sont présentées dans le tableau 9. (*cf. partie Résultats*)

b. Le modèle de distribution du géfitinib

L'analyse des profils pharmacocinétiques observés du géfitinib (en échelle semi-log) suggère un modèle bicompartimental. Sa distribution a été décrite par un modèle de type « minimal PBPK ».

Seule la valeur de son volume de distribution de 20 L/kg (97) été disponible dans la littérature pour décrire cette phase. Afin d'améliorer la prédiction de la pharmacocinétique de la molécule, cette valeur initiale a été optimisée et les valeurs de la constante d'entrée (k_{in}), la constante de sortie (k_{out}) du compartiment central et le volume (V_{sac}) du compartiment périphérique ont été estimés *in silico* dans SimCYP®, à l'aide de profils observés (98).

c. Le modèle d'élimination du géfitinib

L'élimination du géfitinib a été décrite par le modèle « enzyme kinetic » qui permet d'incorporer la contribution de chaque enzyme (CYP3A4 et CYP2D6) intervenant dans son métabolisme. La clairance intraveineuse (CL_{iv}) disponible dans la littérature et les fractions métaboliques (f_m) *in vitro* et *in vivo* ont été utilisés pour calculer la valeur de clairance intrinsèque de chaque enzyme par le logiciel, à l'aide de l'outil « calcul rétrograde ».

2. Construction du modèle PBPK de l'atorvastatine

1. Pharmacocinétique de l'atorvastatine

L'atorvastatine est indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie et existe sous deux formes : la forme acide et lactone. Elle est administrée sous forme acide par voie orale qui est complètement absorbée grâce à sa forte solubilité et perméabilité. Cependant, elle présente une faible biodisponibilité orale ($F \approx 14\%$) à cause d'un fort effet de premier passage hépatique et intestinal. Son volume de distribution est important ($V_d=381L$) et elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (98%). Elle présente un métabolisme complexe faisant intervenir un grand nombre d'enzymes et de transporteurs comprenant :

- Les enzymes hépatiques CYP3A4 et CYP2C8
- Les enzymes intestinales UGT1A1 et UGT1A3
- Le transporteur hépatique OATP1B1.

Seule, la contribution du CYP3A4 est largement décrite dans la littérature (99).

2. Structure des modèles atorvastatines

L'objectif du modèle PBPK de l'atorvastatine est de prédire des interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4. Un modèle PBPK substrat a donc été développé.

Deux modèles PBPK pour l'atorvastatine ont été construits au vu de la complexité de son métabolisme. Le premier considéré comme simple a été construit en prenant en compte uniquement la contribution du CYP3A4 dans le métabolisme de l'atorvastatine afin de répondre à l'objectif du modèle. Puis un modèle PBPK pour l'atorvastatine et deux de ses métabolites (atorvastatine lactone et acide 2-hydroxyatorvastatine) trouvé dans la littérature (100) a permis la construction d'un modèle plus complet prenant en compte l'ensemble de son métabolisme.

Les paramètres d'entrée (physicochimiques et pharmacocinétiques) initiaux nécessaires à la construction du modèle ont été collectés dans la littérature uniquement.

Contrairement au géfitinib, seules des profils pharmacocinétiques après administrations orales étaient disponibles dans la littérature (101–104) bien que des paramètres pharmacocinétiques calculés après administration intraveineuse soient disponibles (99). L'ensemble des modèles de chaque phase ont donc dû être construits simultanément.

a. Le modèle PBPK atorvastatine n°1

i. Le modèle d'absorption de l'atorvastatine dans le modèle n°1

Un modèle « ADAM » a été utilisé pour décrire l'absorption de l'atorvastatine dans l'organisme afin d'incorporer la contribution intestinale du CYP3A4 dans la prédiction du risque d'interaction. La perméabilité effective (P_{eff}) chez l'homme a été prédite *in silico* en se basant sur les résultats de perméabilité mesurée *in vitro* sur des cellules CaCO_2 (105).

ii. Le modèle de distribution de l'atorvastatine dans le modèle n°1

L'analyse des profils pharmacocinétiques observés de l'atorvastatine (en échelle semi-log) suggère un modèle bi-compartimentale. Sa distribution a été décrite par un modèle de type « minimal PBPK ».

Seule la valeur de son volume de distribution de 5.4 L/kg (99) été disponible dans la littérature pour décrire cette phase. Afin d'améliorer la prédiction de la pharmacocinétique de la molécule, les valeurs de la constante d'entrée (k_{in}), la constante de sortie (k_{out}) du compartiment

périphérique de la molécule ont été estimées *in silico* et la valeur du volume (V_{sac}) du compartiment périphérique disponible par défaut dans SimCYP[®] a été utilisée.

iii. Le modèle d'élimination de l'atorvastatine pour le modèle n°1

L'élimination de l'atorvastatine a été décrite par le modèle « enzyme kinetic » qui permet d'incorporer la part de contribution du CYP3A4 dans son métabolisme. La clairance intraveineuse (CL_{iv}) disponible dans la littérature (99) et la fraction métabolique (f_m) *in vivo* ont été utilisés pour calculer la valeur de clairance intrinsèque du CYP3A4 à l'aide de l'outil « calcul rétrograde » disponible dans SimCYP. La f_m du CYP3A4 *in vivo* a été calculée à partir de ratio d'interaction issue d'études cliniques d'interaction avec un inhibiteur du CYP3A4 (102).

b. Le modèle PBPK atorvastatine n°2

Un second modèle PBPK de l'atorvastatine et deux de ses métabolites a été trouvé dans la littérature. La méthodologie décrite par Zhang dans sa publication (100) pour construire le modèle a été reproduite. L'avantage de ce modèle est qu'il incorpore la contribution de l'ensemble des enzymes (CYP3A4, CYP2C8, UGT1A1 et UGT1A3) et transporteurs (P-gp et OATP1B1) intervenants dans l'élimination de la molécule et ses métabolites.

Cependant, du fait de l'utilisation de deux versions différentes de SimCYP[®] (Version 14 par Zhang et Version 17 dans ce travail), l'optimisation de certains paramètres a été nécessaire pour améliorer les performances prédictives du modèle. Pour cela, une analyse de sensibilité a été réalisée pour les paramètres ISEF (facteur d'extrapolation inter-espèce) des enzymes, les paramètres RAF/REF (facteur activité relative/facteur expression relative) des transporteurs ainsi que les paramètres d'absorption (P_{CaCO_2} , P_{eff} , P_{eff} du duodénum et jéjunum I et II). à l'aide de profils pharmacocinétiques observées (103). Cette analyse a permis d'identifier les paramètres ayant un impact majeur sur les paramètres dérivés (AUC et C_{max}) et les profils pharmacocinétiques de l'atorvastatine. Les paramètres identifiés ont été estimés par la suite *in silico* à partir de données observées (103).

D. Validation des modèles PBPK pour la prédiction de la pharmacocinétique et des interactions médicamenteuses

L'ensemble des simulations présentées dans ce travail ont été réalisées en utilisant la population de volontaires sains disponible dans la librairie de SimCYP[®] puisque l'ensemble des études

cliniques utilisées pour valider les modèles étaient effectués chez des volontaires sains. Les informations (paramètres démographiques, physiologiques, l'état à jeun ou nourrie) décrivant les populations virtuelles simulées étaient similaires aux informations décrites dans les études cliniques à partir desquelles les données observées ont été extraites.

Les schémas d'administrations (comprenant la dose, l'intervalle de dose et la durée de l'étude) décrits dans chaque étude ont été simulés pour un nombre de sujets par essais identiques à celle de chaque étude et pour dix essais. Ce nombre d'essai permet de refléter la variabilité interindividuelle et interindividuelle.

Lors des simulations des études d'interaction, les modèles inhibiteurs ou inducteurs de références disponibles dans la librairie de SimCYP® ont été utilisés. Après vérification de leurs qualifications, aucune modification des paramètres d'entrées n'a été réalisée.

1. Le modèle PBPK du géfitinib

1. Evaluation et validation de la pharmacocinétique du géfitinib

Des simulations après administrations uniques par voie intraveineuse (infusion 1h) de 50mg ou 100mg ou par voie orale de 250mg ou 500mg (98) de géfitinib ont été réalisés dans le logiciel SimCYP®. Les concentrations systémiques du géfitinib ont été suivies ensuite pendant 6 jours.

Les profils pharmacocinétiques et les paramètres dérivés (AUC et C_{max}) prédits ont ensuite été comparés aux données observées afin de valider la construction du modèle.

Les paramètres de population utilisés pour chaque étude sont décrits dans le tableau 1. :

Tableau 1-Les paramètres de population utilisés dans les simulations de la pharmacocinétique du géfitinib. (d'après le rapport de stage de Master 2 Sarah LOBET(96)).

Design	Voie intraveineuse		Voie orale	
	50mg	100mg	250mg	500mg
Population	Volontaires sains			
Taille de la population	40	40	70	140
Nombre de sujets par essais	4	4	7	14
Âge (min-max) (an)	18-65			
Proportions de femmes (%)	0			
Durée du suivie de la mesure de la concentration systémique (jours)	6			

2. Evaluation et qualification des interactions médicamenteuses avec le géfitinib

Les simulations d'interaction avec l'itraconazole (un inhibiteur fort du CYP3A4) et la rifampicine (un inducteur fort du CYP3A4) ont été réalisés à l'aide des modèles de référence « SV-Itraconazole-fed_capsule » et « SV-Rifampicine-MD » disponibles dans la librairie de SimCYP®.

Le design de chaque étude est décrit ci-dessous :

- Un comprimé de 200mg d'itraconazole a été administré tous les jours à des volontaires sains pendant 12 jours. Au 4^{ème} jour de l'étude, une administration unique de 250mg ou 500mg de géfitinib par voie orale a été réalisé suivie de la mesure de sa concentration plasmatique jusqu'à la fin de l'étude (soit 8 jours)(106).
- Au cours de l'étude, un comprimé de 600mg de rifampicine a été administré tous les jours à des volontaires sains pendant 16 jours. Au 10^{ème} jour de l'étude, une administration unique de 500mg de géfitinib par voie orale a été réalisés suivie de la mesure de sa concentration plasmatique jusqu'à la fin de l'étude (soit 6 jours)(106).

Les profils pharmacocinétiques et les ratios d'interaction prédits ont ensuite été comparés aux résultats observés afin de valider la prédiction du risque d'interaction par le modèle.

Les paramètres de population utilisés pour chaque étude sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 – Les paramètres de population utilisés dans les simulations des études d'interactions avec le géfitinib (d'après : Rapport de stage de M2(96))

Étude clinique	Géfitinib + Itraconazole	Géfitinib +Rifampicine
Nom de la population	Volontaire Sain	
Taille de la population	240	180
Nombre de sujets par essais	24 (pour chaque dose)	18
Âge (min-max) (an)	18-62	
Proportion de femmes	0	

2. Le modèle PBPK de l'atorvastatine

1. Evaluation et validation du modèle PBPK de l'atorvastatine et ses métabolites

Des simulations après administrations uniques par voie orale de de 20mg (101,104) ou de 40mg (102,103) d'atorvastatine ont été réalisés dans le logiciel SimCYP®. Les concentrations

plasmatiques de l'atorvastatine ont été suivies pour chaque étude comme décrit dans le tableau 3.

Les profils pharmacocinétiques et les paramètres dérivés (AUC et C_{max}) prédits ont ensuite été comparés aux données observées afin de valider la construction du modèle. Les paramètres de population utilisés pour chaque étude sont décrits dans le tableau 3 :

Tableau 3 – Les paramètres de population utilisés dans les simulations de la pharmacocinétique de l'atorvastatine (source : Rapport de stage de M2(96))

Design	Voie Orale			
	20mg		40mg	
Population	Volontaires sains			
Taille de la population	130	320	120	100
Nombre de sujets par essais	13	32	12	10
Âge (min-max) (an)	20-28	18-50	19-27	18-31
Proportions de femmes (%)	0.46	0	0.5	0.4
Durée du suivie de la mesure de la concentration systémique (jours)	5	2	3	5

2. Evaluation et qualification des interactions médicamenteuses avec l'atorvastatine

Les simulations d'interaction avec l'itraconazole, la clarithromycine (deux inhibiteurs fort du CYP3A4) et la rifampicine (un inducteur fort du CYP3A4) ont été réalisés à l'aide des modèles de référence « SV-Itraconazole-fed_capsule », « SV-Clarithromycine » et « SV-Rifampicine-MD » disponibles dans la librairie de SimCYP®.

Le design de chaque étude utilisé lors des simulations est décrit ci-dessous :

- Un comprimé de 200mg d'itraconazole a été administré une fois par jours à des volontaires sains pendant 5 jours à 8h00. Au 4^{ème} jour de l'étude, une administration unique de 40mg d'atorvastatine par voie orale a été réalisés à 9h00 suivie de la mesure de sa concentration plasmatique jusqu'à la fin de l'étude (soit pendant 1 jour)(102).
- Un comprimé de 500mg de clarithromycine a été administré deux fois par jours à des volontaires sains pendant 5 jours. Au 4^{ème} jour de l'étude, une administration unique de 20mg d'atorvastatine deux heures après la dose de clarithromycine par voie orale a été réalisés suivie de la mesure de sa concentration plasmatique jusqu'à la fin de l'étude (soit pendant 1 jours)(104).

- Un comprimé de 600mg de rifampicine a été administré une fois par jours à des volontaires sains pendant 5 jours à 16h00. Au 4^{ème} jour de l'étude, une administration unique de 40mg d'atorvastatine par voie orale a été réalisés à 9h00 suivie de la mesure de sa concentration plasmatique jusqu'à la fin de l'étude (soit pendant 1 jour)(107).

Les profils pharmacocinétiques et les ratios d'interaction prédits ont ensuite été comparés aux résultats observés afin de valider la prédiction du risque d'interaction par le modèle. Les paramètres de population utilisés pour chaque étude sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 -Les paramètres de population utilisés dans les simulations des études d'interaction de l'atorvastatine (source : Rapport de stage de M2(96))

Étude clinique	Atorvastatine 40mg+ Itraconazole 200mg	Atorvastatine 20mg+ Clarithromycine 500mg	Atorvastatine 40mg+ Rifampicine 600mg
Nom de la population	Volontaires Sains		
Taille de la population	100	130	100
Nombre de sujets par essais	10	13	10
Âge (min-max) (an)	21-35	20-28	18-31
Proportion de femmes	0.5	0.46	0.4

3. Critères d'évaluation des performances prédictives des modèles PBPK

L'évaluation d'un modèle consiste à évaluer les prédictions obtenues à l'aide du modèle par rapport à des données observées en reproduisant le design des études cliniques. Les performances prédictives des modèles peuvent être évaluées de deux façons : soit par vérification visuelle prédictive (VPC), soit par comparaison des paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) ou leurs ratio prédits/observés (11).

L'évaluation des performances prédictives des modèles PBPK développés lors de ce travail étaient basés sur les critères suivants :

- Une vérification visuelle a d'abord été réalisée par comparaisons graphiques des profils pharmacocinétiques prédits et observés. L'intervalle de prédiction est délimité par les 5^{èmes} et 95^{èmes} percentiles.
- Pour évaluer la prédiction de la pharmacocinétique par les modèles, les paramètres dérivés (AUC et C_{max}) prédits ont été comparés aux données observées. Le modèle possédait de bonnes performances prédictives pour la pharmacocinétique de la molécule

lorsque les ratios prédits/observés de l'AUC, du C_{\max} respectaient un critère d'acceptation de 2 (c'est-à-dire compris dans l'intervalle [0.5 - 2])

- Pour évaluer la prédiction du risque d'interaction à l'aide des modèles, les ratios d'interaction (AUC et C_{\max}) prédits et observés ont été comparés. De même que pour la pharmacocinétique les performances prédictives du modèle était considéré comme valide lorsque le ratio d'interaction respecter un critère d'acceptation de 2.

RESULTATS

A. Sélection des molécules d'intérêts

Après discussion avec les différents acteurs recevant les problématiques d'interaction, une liste de molécules d'intérêts a été obtenue. Parmi cette liste initiale, 28 médicaments ont été identifiées comme les plus redondantes (répétés au moins 30 fois dans la liste) dont 22 n'étaient ni des associations fixes ni des protéines thérapeutiques. Dans cette sélection, la nécessité de développer un modèle PBPK a été mis en évidence pour 10 de ces molécules. Les paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques nécessaire à la construction du modèle PBPK ainsi que les études cliniques de pharmacocinétique et d'interaction nécessaire à la validation du modèle était disponibles pour les 6 molécules suivantes : atorvastatine, dabigatran, dabrafenib, géfitinib, loratadine et midostaurin. Parmi ces molécules, l'existence de modèle PBPK a été trouvée en utilisant les mots clefs décrits dans la partie matériel et méthode pour trois d'entre elles l'atorvastatine, le dabigatran et le midostaurin.

Le tableau 5 récapitule de manière succincte les critères utilisés pour sélectionner les molécules

Tableau 5 -Critères de sélections des molécules

Molécules	Intérêt de développer un modèle PBPK ?					Faisabilité du modèle ?				
	Voie métabolique	Implication Enzymes et Transporteurs	Caractère inducteur/ Inhibiteur	Risque d'interaction	Oui/Non	Etudes cliniques IM disponible	Modèle PBPK de la littérature	Paramètres pharmacocinétiques	Etudes clinique PK	Oui /Non
5-FU	Via estérase	Non	Non	Non	Non					
Atorvastatin	Hépatique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Azacitidine	Rénale	Non	Non	Non	Non					
Cetirizine	Non élucidé	Non	Non	Faible	Non					
Cisplatine	Non connu	Non	Non	Non	Non					
Dabigatran	Rénale	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Dabrafenib	Hépatique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Gefitinib	Hépatique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Lenalidomide	Rénale	Non	Non	Non	Non					
Letrozole	Hépatique	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non
Loratadine	Hépatique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Midostaurin	Hépatique	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Olaparib	Hépatique et rénale	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Ondansétron	Hépatique	Oui	Oui	Faible	Non					
Osimertinib	Hépatique	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
Palbociclib	Hépatique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Palonosétron	Rénale et hépatique	Oui	Non	Faible	Non					
Topotecan	Rénale	Oui	Non	Non	Non					
Tramétinib	Rénale	Non	Non	Non	Non					

B. Le modèle PBPK du géfitinib

1. Construction du modèle PBPK du géfitinib

Les paramètres d'entrée finaux du modèle PBPK du géfitinib ainsi que leurs sources bibliographiques ou méthode d'obtention sont décrits dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 -Les Paramètres d'entrée pour le modèle PBPK du géfitinib (d'après : Rapport de stage de M2 (96))

Paramètre	Valeur	Source/Méthode
Propriétés Physicochimiques et plasmatiques		
Poids moléculaire (g/mol)	446.9	FDA review (97)
log P	4.15	FDA review (97)
Type de composé	Base diprotique	FDA review (97)
pKa 1	7.2	FDA review (97)
pKa 2	5.4	FDA review (97)
B/P	0.76	Jin Li et al. (2006)(108)
f_{up}	3.4%	Jin Li et al. (2006)(108)
Absorption		
Modèle d'absorption	ADAM	
$P_{eff, homme}$ (10^{-4} cm/s)	2.11	Prédit à partir des données $CaCO_2$
pH Apicale : pH Basolaterale	6.5 : 7.4	Données <i>in vitro</i> interne à SERVIER
P_{CaCO_2} (10^{-6} cm/s)	2.38	Données <i>in vitro</i> interne à SERVIER
Références	14C-Mannitol	0.34
P_{app} moyen (10^{-6} cm/s)	3H-Cimétidine	1.66
	3H-Propranolol	3.55
	14C-Testostérone	43.5
		Données <i>in vitro</i> interne à SERVIER
Distribution		
Modèle de distribution	PBPK minimal	
V_{ss} (L/kg)	16.78 (CV=0%)	Valeur optimisée
K_{in} (1/h)	8.8	Valeur estimée par SimCYP®
K_{out} (1/h)	1.04	Valeur estimée par SimCYP®
V_{sac} (L/kg)	15.8	Valeur estimée par SimCYP®
K_p (liver)	1	Valeur par défaut du logiciel
Elimination		
Type de clairance	Hépatique	
CL_{iv} (L/h)	35.7	FDA review (97)
Cl_{int} CYP3A4 (μ L/[min.pmol d'isoforme])	<i>In vitro</i> : 2.73	Calcul rétrograde
	<i>In vivo</i> : 1.55 (modèle final)	$f_{m, in vitro}$ = 67% de la clairance totale $f_{m, in vivo}$ = 38% de la clairance totale
Cl_{int} CYP2D6 (μ L/[min.pmol d'isoforme])	<i>In vitro</i> : 23.02	Calcul rétrograde
	<i>In vivo</i> : 36.97 (modèle final)	$f_{m, in vitro}$ = 33% de la clairance totale $f_{m, in vivo}$ = 53% de la clairance totale
Clairance additionnelle	<i>In vivo</i> : 50.23	Estimé par le logiciel (corresponds à 9% de la clairance totale)

2. Evaluation de la pharmacocinétique du géfitinib

Les profils pharmacocinétiques prédits et observés après administration uniques de 50mg (1) 100mg (2) par IV ou de 250mg (3) 500mg (4) par VO de géfitinib sont présentés dans la figure 12 ci-dessous en échelle linéaire (a) et semi-log (b) :

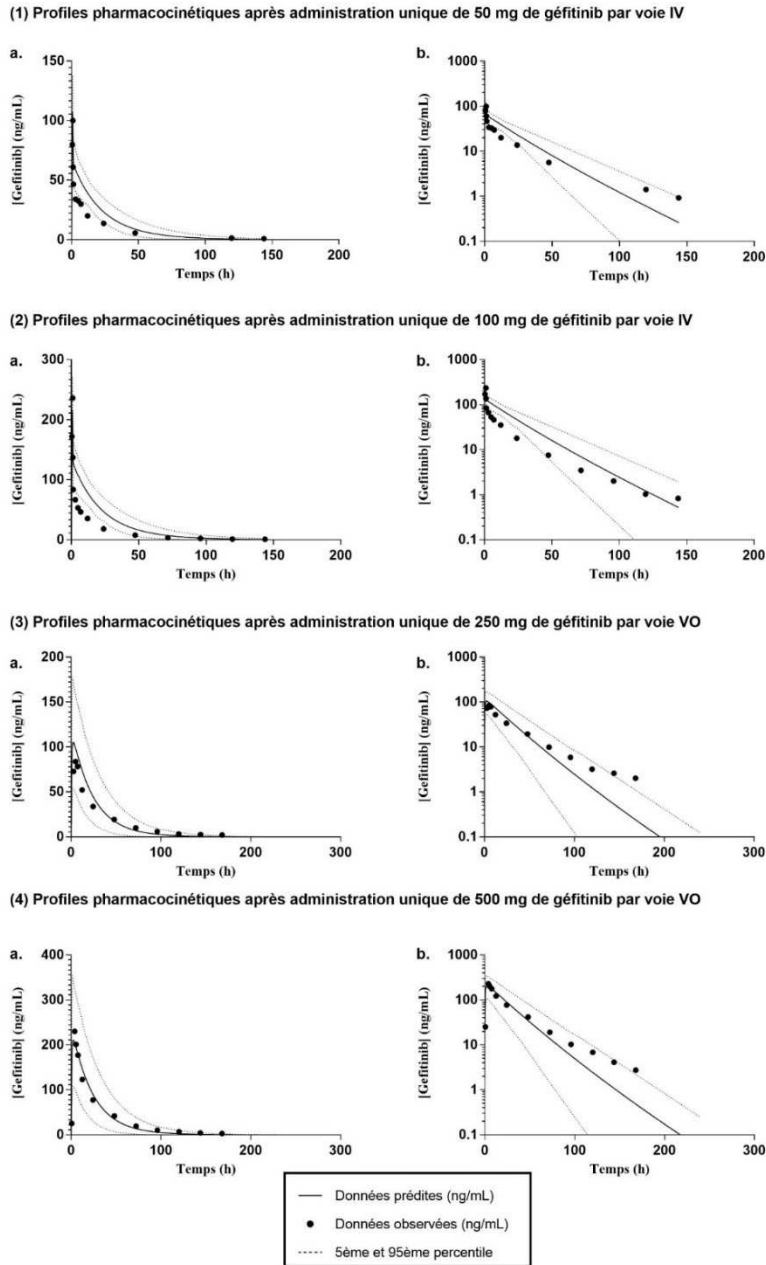


Figure 12-Profiles pharmacocinétiques prédits et observés du géfitinib après différents schéma d'administration (source : Rapport de stage de M2(96))

Les profils des concentrations plasmatique en (ng/mL) prédits et observés au cours du temps ont été obtenue après administration uniques de 50mg (1) 100mg (2) par voie intraveineuse ou de 250mg (2) 500mg (3) par voie orale de géfitinib.

Les paramètres pharmacocinétiques (AUC_{∞} et C_{max}) prédits (notés P) et observés (notés O) pour les différents schémas d'administration ont été reportés dans le tableau 7. Les ratios prédits/observées (noté P/O) pour chaque paramètre ont été calculé puis reportés dans le tableau 7.

Tableau 7- Paramètres pharmacocinétique du géfitinib après administration par voie intraveineuse ou orale (source : Rapport de stage de M2(96))

Voie dose	AUC_{∞} (ng.h/mL)			C_{max} (ng/mL)		
	O	P	P/O	O	P	P/O
IV 1h 50 mg	1202	1601.57	1.33	115	120	1.03
IV 1h 100 mg	1646	3203.07	1.95	233	239.73	1.03
PO 250mg	3345	3478.77	1.04	92.8	119.69	1.29
PO 500 mg	6181	5810.08	0.94	213	225.14	1.06

Le modèle possède une bonne performance prédictive de la pharmacocinétique du géfitinib puisque l'ensemble des ratios d' AUC_{∞} et C_{max} prédits/observés respectent le critère d'acceptation de facteur 2 après administration par voie intraveineuse et orale.

3. Evaluation des performances prédictives d'interaction du modèle géfitinib

1. Modèle PBPK du géfitinib construit avec les f_m obtenues *in vitro*

Les profils pharmacocinétiques prédits et observées après administration uniques de géfitinib en présence ou en absence d'itraconazole (1) et (2), ou de rifampicine (3) pour les f_m calculés *in vitro* (136) sont présentés dans la figure 12 ci-dessous en échelle linéaire (a) et semi-log (b)

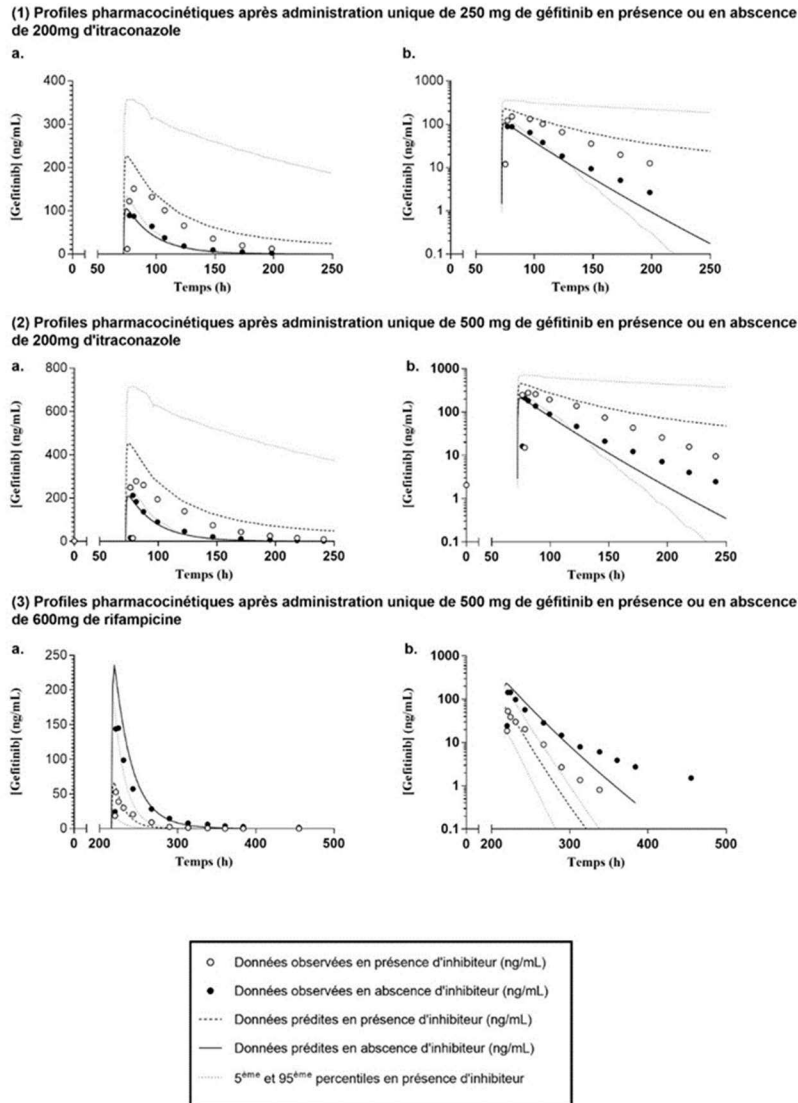


Figure 13- Profils pharmacocinétiques prédits et observées du géfitinib en présence ou en absence d'inhibiteurs ou inducteurs (source : Rapport de stage de M2)

Les profils pharmacocinétiques (ng/mL) du géfitinib en présence ou en absence d'itraconazole (1) et (2), ou de rifampicine (3) pour les f_m calculés *in vitro* au cours du temps ont été obtenus.

Les paramètres pharmacocinétiques (AUC_{∞} et C_{max}) prédits (notés P) et observés (notés O) pour les différents des schémas d'administration ont été reportés dans le tableau 8. De plus les ratios prédits/observés (noté P/O) pour chaque paramètre ont été calculé puis reportés dans le tableau 8.

Tableau 8 – Paramètres pharmacocinétiques d'études d'interaction médicamenteuse avec le géfitinib avec un f_m calculé *in vitro* (source : Rapport de stage de M2(96))

	Ratios AUC_{∞}			Ratios C_{max}		
	O	P	P/O	O	P	P/O
Géfitinib 250mg + Itraconazole 200mg	1.78	3,94	2,21	1.51	2,22	1,47
Géfitinib 500mg + Itraconazole 200mg	1.61	3,94	2,45	1.32	2,22	1,68
Géfitinib 500mg + Rifampicine 600mg	0.17	0,14	0,82	0.35	0,21	0,6

En présence d'itraconazole, les ratios prédits/observés des $R_{AUC_{\infty}}$ et $R_{C_{max}}$ sont respectivement de 2.21 et de 1.47 pour la dose de 250 mg et de 2.45 et 1.68 pour la dose de 500 mg.

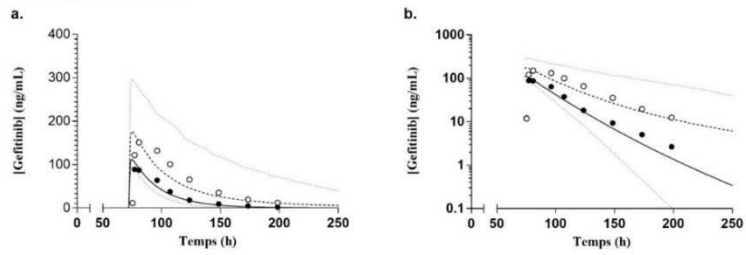
En présence de rifampicine, les ratios prédits/observés des $R_{AUC_{\infty}}$ et $R_{C_{max}}$ sont respectivement de 0.82 et 0.60.

Lorsque le modèle est construit avec les f_m *in vitro* de chaque enzyme, on observe une surprédiction de l'exposition du géfitinib en présence d'inhibiteur du CYP3A4 ($R_{AUC_{\infty}} > 2$) malgré une prédiction de son exposition en présence d'inducteur du CYP3A4 répondant aux critères d'acceptation de facteur 2. Les $R_{C_{max}}$ sont quelques soient le scénario d'interaction compris dans l'intervalle [0.5-2].

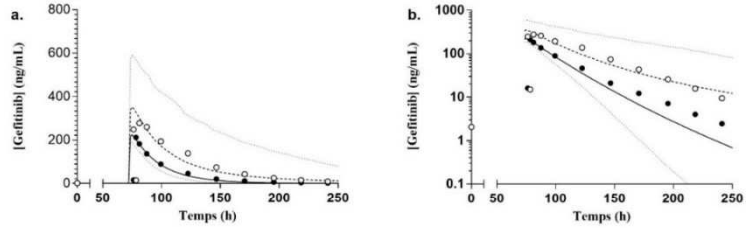
2. Modèle PBPK du géfitinib construit avec les f_m calculés à partir d'études cliniques *in vivo*

Les profils pharmacocinétiques prédits et observés après administration uniques de géfitinib en présence ou en absence d'itraconazole (1) et (2), ou de rifampicine (3) pour les f_m calculés à partir de données *in vivo* (136) sont présentés dans la figure 14 ci-dessous en échelle linéaire (a) et semi-log (b) :

(1) Profils pharmacocinétiques après administration unique de 250 mg de géfitinib en présence ou en absence de 200mg d'itraconazole



(2) Profils pharmacocinétiques après administration unique de 500 mg de géfitinib en présence ou en absence de 200mg d'itraconazole



(3) Profils pharmacocinétiques après administration unique de 500 mg de géfitinib en présence ou en absence de 600mg de rifampicine

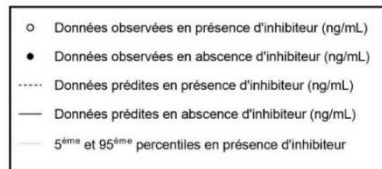
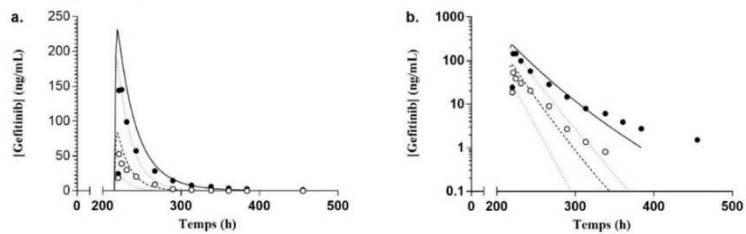


Figure 14- Profils pharmacocinétiques prédits et observées du géfitinib en présence ou en absence d'inhibiteurs ou inducteurs (source : Rapport de stage de M2)

Les profils pharmacocinétiques (ng/mL) du géfitinib en présence ou en absence d'itraconazole (1) et (2), ou de rifampicine (3) pour les f_m calculés *in vivo* au cours du temps ont été obtenus.

Les ratios d'interaction (AUC_{∞} et C_{max}) prédits (notés P) et observés (notés O) pour les différents des schémas d'administration ont été reportés dans le tableau 9. De plus les ratios prédits/observées (noté P/O) ont été calculé puis reportés dans le tableau 9.

Tableau 9 – Paramètres pharmacocinétiques d'études d'interaction médicamenteuse avec le géfitinib avec un f_m calculé *in vivo* (source : Rapport de stage de M2(96))

	Ratios AUC_{∞}			Ratios C_{max}		
	O	P	P/O	O	P	P/O
Géfitinib 250mg + Itraconazole 200mg	1.78	2.03	1.14	1.51	1.57	1.04
Géfitinib 500mg + Itraconazole 200mg	1.61	2.03	1.26	1.32	1.57	1.19
Géfitinib 500mg + Rifampicine 600mg	0.17	0.23	1.35	0.35	0.32	0.91

En présence d'itraconazole, les ratios prédits/observés des $R_{AUC_{\infty}}$ et $R_{C_{max}}$, sont respectivement de 1.14 et 1.04 pour la dose de 250 mg et de 1.26 et 1.19 pour la dose de 500 mg. En présence de rifampicine, les ratios prédits/observés des $R_{AUC_{\infty}}$ et $R_{C_{max}}$ sont respectivement de 0.82 et 0.60 avec les f_m *in vivo* et de 1.35 et 0.91.

Lorsque le modèle est construit avec les f_m *in vivo* de chaque enzyme, les valeurs de ratio d'interaction P/O pour les $R_{AUC_{\infty}}$ et $R_{C_{max}}$ sont compris dans l'intervalle [0.5-2]

L'utilisation des f_m obtenus à partir de données *in vivo*, améliore la prédiction de l'ensemble des études d'interactions simulées. Des simulations de scénario d'interaction entre le géfitinib et des molécules inhibitrices ou inductrices du CYP3A4 sur le géfitinib pourront être réalisées à l'aide du modèle afin de prédire le risque d'interaction.

C. Les modèles PBPK de l'atorvastatine

1. Construction des modèles PBPK de l'atorvastatine

Deux modèles PBPK de l'atorvastatine ont été développés.

1. Construction du modèle n°1 PBPK de l'atorvastatine

Le modèle n°1 de l'atorvastatine a été développé à partir des paramètres de la molécule obtenus dans la littérature. Afin de simplifier le modèle, celui-ci a été développées de A à Z et l'ensemble des paramètres finaux sont décrits dans le tableau 10.

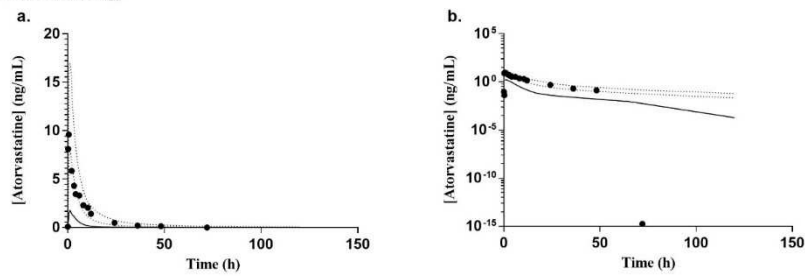
Tableau 10 -Les paramètres d'entrée pour le modèle PBPK n°1 de l'atorvastatine (source : Rapport de stage de M2(96))

Paramètre	Valeur	Source/Méthode
Propriétés physicochimiques et plasmatiques		
Poids moléculaire (g/mol)	558.66	Lennernas, 2003 (99)
log P	5.7	Lennernas, 2003 (99)
Type de composé	Acide monoprotique	Lennernas, 2003(99)
pKa	4.46	Lennernas, 2003 (99)
B/P	0.61	Watanabe et al., 2010 (100)
fu_p	0.051	Watanabe et al., 2010 (100)
Absorption		
Modèle d'absorption	ADAM	
fu_{gut}	1	Valeur par défaut du logiciel
P_{eff, homme} (10⁻⁴ cm/s)	12,15	Donnée estimée par SimCYP®
pH Apicale : pH Basolaterale	7.4 ;7.4	Li et al., 2011(105)
P_{CaCO2}(10⁻⁰⁶ cm/s)	8.6 (passif et actif)	Li et al., 2011 (105)
Ref P_{CaCO2}(10⁻⁰⁶ cm/s)	20 (propranolol)	Li et al., 2011 (105)
Distribution		
Modèle de distribution	Minimal PBPK	
V_{ss} (L/kg)	5.4	Lennernas, 2003 (99)
K_{in} (1/h)	1	Donnée estimée par SimCYP®
K_{out} (1/h)	0.1	Donnée estimée par SimCYP®
V_{sac} (L/kg)	1 ⁻⁰⁵	Valeur par défaut du logiciel
K_p (liver)	1.24	Optimisé pour atteindre la valeur de V _{ss}
Elimination		
Type de clairance	Hépatique (majoritaire)	
CL_{iv} (L/h)	37.5	Lennernas, 2003 (99)
CL_{int CYP3A4}	2.85	Calcul rétrograde f _{m, in vivo} = 69% de la clairance totale
CL_r (L/h)	0.47	Lennernas, 2003 (99)
Clairance additionnelle	175.71	Prédite à partir de la CL _{iv}

2. Construction du modèle n°2 PBPK de l'atorvastatine et de ses deux métabolites

Le modèle atorvastatine a été construit à partir de la même méthodologie et les mêmes paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques décrit par Zhang dans son modèle PBPK (100). Après simulation de la pharmacocinétique, le modèle décrit par Zhang ne décrivait pas correctement la pharmacocinétique de l'atorvastatine. Un exemple de profils pharmacocinétiques obtenue à l'aide de ce modèle est présenté dans la figure 15.

(1) Profils pharmacocinétiques après administration unique de 40 mg d'atorvastatine (simulation obtenue avec le modèle de Zhang)



(2) Profils pharmacocinétiques après administration unique de 40 mg d'atorvastatine (simulation obtenue après optimisation du modèle de Zhang)

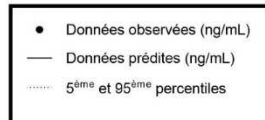
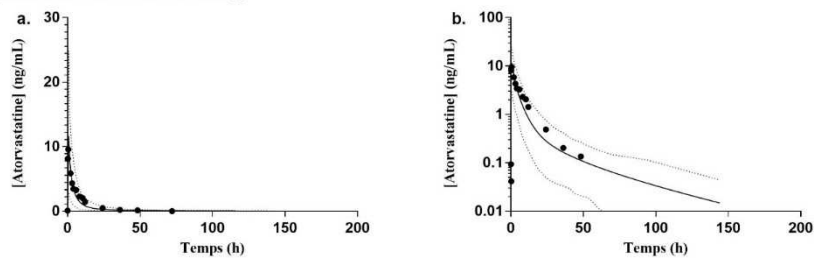


Figure 15 – Profils pharmacocinétiques observées et prédites après administration unique de 40 mg d'atorvastatine obtenue avant et après optimisation du modèle PBPK de Zhang

De plus après simulation des différents scénarios d'interaction, le modèle initial construit dans la version V17 de SimCYP[®] a mis en évidence une surprédiction des ratios d'interaction du C_{max} et AUC ($R > 2$) en présence d'un inhibiteur (itraconazole et clarithromycine) et sous-prédiction ($R < 0.3$) en présence d'un inducteur (la rifampicine).

Afin d'améliorer les performances prédictives du modèle, certains paramètres ont été optimisés à l'aide de données observées et l'outil analyse de sensibilités disponibles dans SimCYP[®]. Ces analyses ont permis de mettre en évidence que les paramètres RAF/REF pour le transporteur OATP1B1 ainsi que la P_{eff} au niveau du duodénum et du jéjunum I avaient un impact fort sur les valeurs d'AUC et de C_{max} prédites (figure 16).

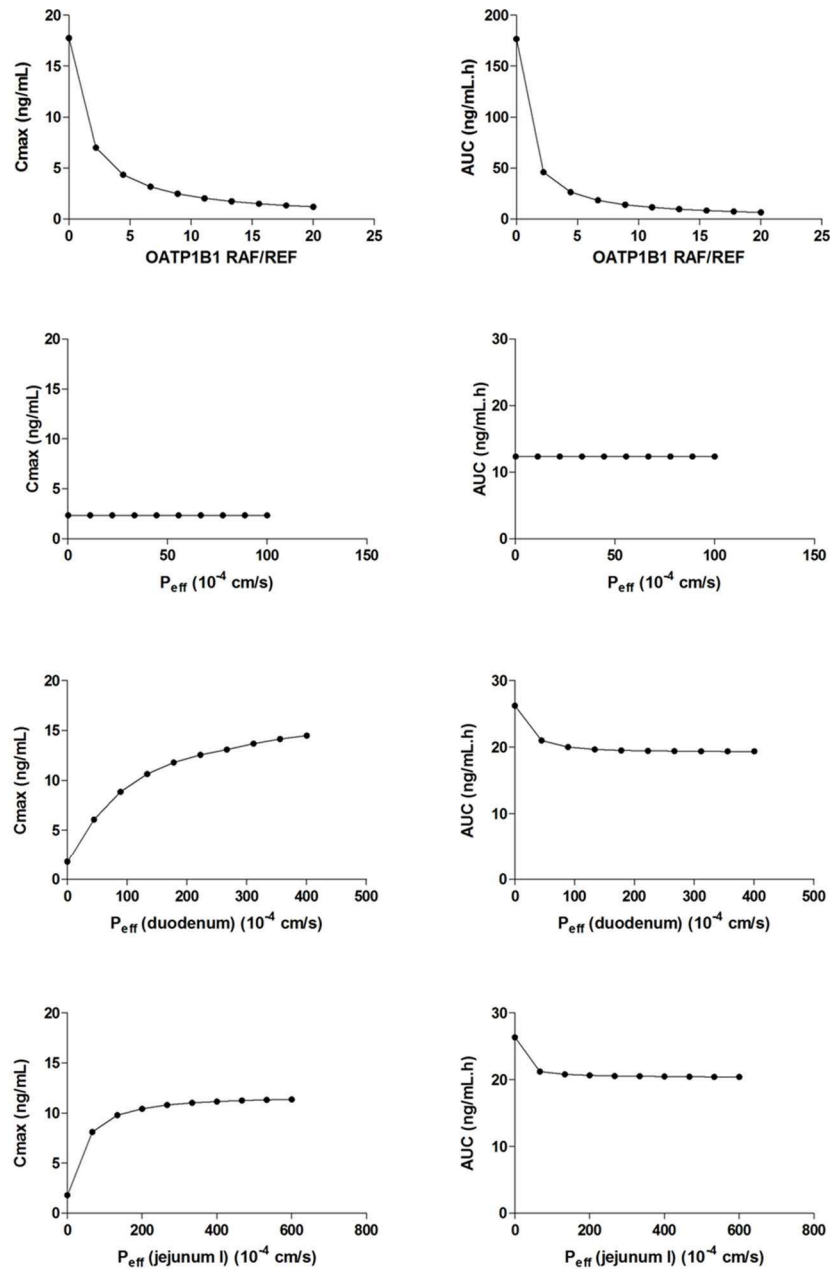


Figure 16- Analyses de sensibilité automatisée sur des paramètres du modèle PBPK n°2 de l'atorvastatine (d'après : Rapport de stage de M2(96))

L'optimisation de la valeur de RAF/REF pour l'OATP1B1 ne permet pas cependant une meilleure performance prédictive puisque la valeur de C_{max} varie dans le sens opposé à celui souhaité. En revanche, l'optimisation des valeurs de P_{eff} au niveau du duodénum et jéjunum ont permis de lever la surprédiction du C_{max} . Enfin, comme le montre les résultats de P_{eff} présentées à titre d'exemple dans la figure 16, quelques soient les valeurs de P_{eff} aucune variation n'est

observée sur les valeurs du C_{max} . Des résultats similaires à la P_{eff} ont été obtenus sur l'ensemble des autres paramètres testés.

Les valeurs de P_{eff} duodénum et P_{eff} Jéjunum I étaient respectivement de 1.96 et 5.15 (10^{-4} cm/s) après optimisation au lieu de 2.05 et 2.05 (10^{-4} cm/s) avant optimisation.

A l'issue de l'optimisation, meilleure prédiction prédictive du modèle comme en atteste la figure 15.

Les modèles des deux métabolites ont également été construits avec la même méthodologie et les mêmes valeurs de paramètres que ceux décrit dans la publication Tao Zhang (129). Après simulation d'étude clinique de pharmacocinétique, la performance prédictive du modèle pour la pharmacocinétique de chaque métabolite était en accord avec les critères d'acceptation. Aucune amélioration des paramètres d'entrées initiaux de ces deux modèles n'a été réalisée dans la version V17 de SimCYP®.

L'ensemble des paramètres finaux utilisés pour construire le modèle PBPK de l'atorvastatine sont reportés dans le tableau 11. Les paramètres des deux métabolites ne sont pas présentés ici.

Tableau 11- Les paramètres d'entrée pour le modèle PBPK n°2 de l'atorvastatine (source : Rapport de stage de M2(96))

Paramètre	Valeur	Source/Méthode
Propriétés physicochimiques et plasmatiques		
Poids moléculaire (g/mol)	558.66	Lennernas, 2003 (99)
log P	5.7	Lennernas, 2003 (99)
Type de composé	Acide monoprotique	Lennernas, 2003 (99)
pKa	4.46	Lennernas, 2003 (99)
B/P	0.61	Zhang 2015 (100)
fu_p	0.051	Zhang 2015 (100)
Absorption		
Modèle d'absorption	ADAM	
P_{eff}, homme (10^{-4} cm/s)	2.05	Prédit à partir des données CaCO ₂
P_{CaCO2(7.4-7.4)}(10^{-6} cm/s)	8.6 (passif et actif)	Li et al. 2011 (105)
Ref P_{CaCO2}(10^{-6} cm/s)	20 (propranolol)	Li et al. 2011 (105)
Distribution		
Modèle de distribution	Modèle full (methode 2)	Méthode de Rogers
V_{ss} (L/kg)	8.77	Donnée prédite
Kp scalar	4.6	Donnée optimisée

Elimination		
CL_{iv} (L/h)	37.5	Lennernas, 2003 (99)
CYP3A4 (Métabolite : acide 2-hydroxyatorvastatine)		
V_{max} (pmol/min/pm d'isoforme)	29.3	Jacobsen et al, 2000 (109)
k_m (μM)	29.7	Jacobsen et al, 2000 (109)
Fumic	1	Valeurs de défaut dans SimCYP
ISEF	7	Donnée prédite
CYP3A4		
V_{max} (pmol/min/pm d'isoforme)	29.8	Jacobsen et al, 2000 (109)
k_m (μM)	25.6	Jacobsen et al, 2000 (109)
Fumic	1	Valeurs de défaut dans SimCYP
ISEF	7	Donnée prédite
CYP2C8		
V_{max} (pmol/min/pm d'isoforme)	0.29	Jacobsen et al, 2000 (109)
k_m (μM)	35.9	Jacobsen et al, 2000 (109)
Fumic	1	Valeurs de défaut dans SimCYP
ISEF	4	Donnée prédite
UGT1A1 (Métabolite atorvastatine lactone)		
V_{max} (pmol/min/mg de protéine microsomale)	72	Prueksaritanont et al, 2002 (110)
k_m (μM)	11	Prueksaritanont et al, 2002 (110)
Fumic	1	Valeurs de défaut dans SimCYP
ISEF	2	Donnée prédite
UGT1A3 (Métabolite atorvastatine lactone)		
V_{max} (pmol/min/mg de protéine microsomale)	72	Prueksaritanont et al, 2002 (110)
k_m (μM)	11	Prueksaritanont et al, 2002 (110)
Fumic	1	Valeurs de défaut dans SimCYP
ISEF	2	Donnée prédite
CL_R (L/h)	0.47	Lennernas, 2003 (99)
Transporter		
Intestinal efflux (P-gp)		
J_{max} (pmol/cm²/min)	141	Prueksaritanont et al, 2002 (110)
K_m (μM)	115	Prueksaritanont et al, 2002 (110)
RAF/REF	1	Valeurs de défaut dans SimCYP
Liver (with Distribution Model 2)		
CL_{PD} (mL/min 10⁶ cells)	0.023	Lennernas, 2003 (99)
Fu_{IW}	0.324	Valeurs de défaut dans SimCYP
Fu_{EW}	0.038	Valeurs de défaut dans SimCYP
OATP1B1		
Clint, T (μL/min)	55	Lennernas, 2003 (99)
RAF/REF	10	Donnée prédite

2. Evaluation des performances prédictives de la pharmacocinétique de l'atorvastatine et ses métabolites par le modèle

1. Modèle n°1 de l'atorvastatine

Les profils pharmacocinétiques prédits et observés de l'atorvastatine après administration unique par voie orale de 20mg (1) 40mg (2) sont présentés dans la figure 17 ci-dessous :

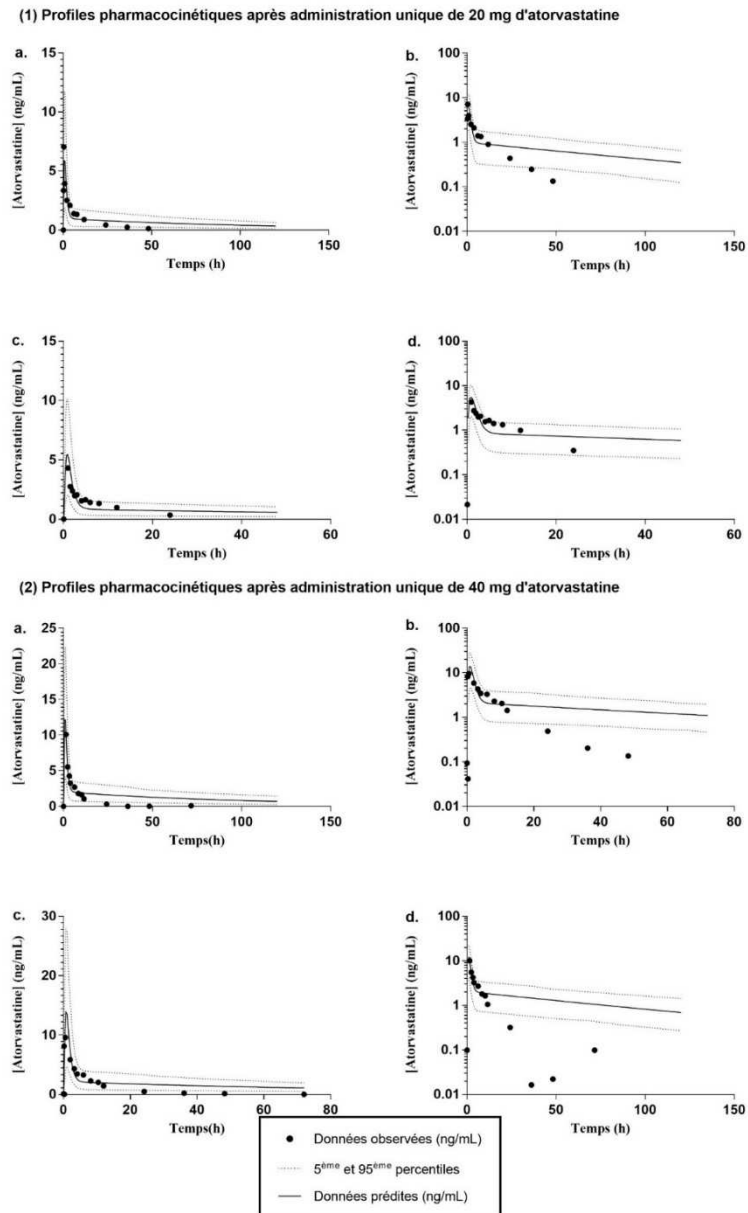


Figure 17- Profils pharmacocinétiques prédits et observés de l'atorvastatine après différents schéma d'administration (source : Rapport de stage de M2(96))

Les profils des concentrations plasmatique en (ng/mL) prédits et observés au cours du temps ont été obtenue après administration uniques par voie orale de 20mg (1) 40mg (2) par voie orale d'atorvastatine.

Les paramètres pharmacocinétiques (AUC_{∞} et C_{max}) prédits (notés P) et observés (notés O) pour l'ensemble des schémas d'administration simulées ont été reportés dans le tableau 12. De plus les ratios prédits/observées (noté P/O) pour chaque paramètre ont été calculé puis reportés dans le tableau 12.

Tableau 12 -Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine (modèle n°1)
(source : Rapport de stage de M2(96))

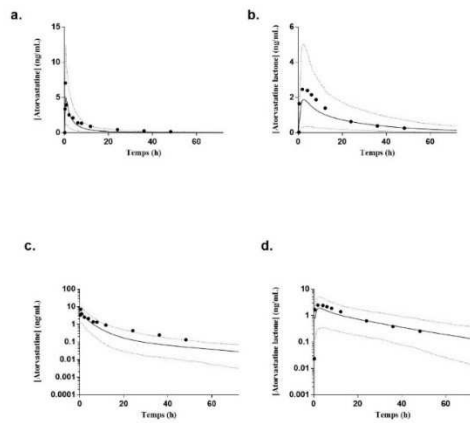
	Ratios AUC_{∞}			Ratios C_{max}		
	O	P	P/O	O	P	P/O
Atorvastatine 40mg	61.40	268.88	4.39	12.70	14.39	1.13
Atorvastatine 40mg	54.20	257.87	4.76	13.40	13.57	1.01
Atorvastatine 20mg	38.60	128.48	3.33	5.00	6.52	1.30
Atorvastatine 20mg	35.07	124.74	3.56	4.15	5.61	1.34

Le modèle surprédit l'exposition de l'atorvastatine ($R_{AUC_{\infty}}$ prédits/observés compris entre 3.33 et 4.76) quelque soit la dose administrée malgré une prédiction du C_{max} respectant le critère d'acceptation ($R_{C_{max}}$ prédits/observés inclus dans l'intervalle [0.5-2]).

2. Modèle n°2 de l'atorvastatine

Les profils pharmacocinétiques prédits et observées de l'atorvastatine, l'acide 2-hydroxyatorvastatine, l'atorvastatine lactone après administration uniques par voie orale de 20mg (1) 40mg (2) d'atorvastatine sont présentés dans la figure ci-dessous :

(1) Profils pharmacocinétiques après administration unique de 20 mg d'atorvastatine



(2) Profils pharmacocinétiques après administration unique de 40 mg d'atorvastatine

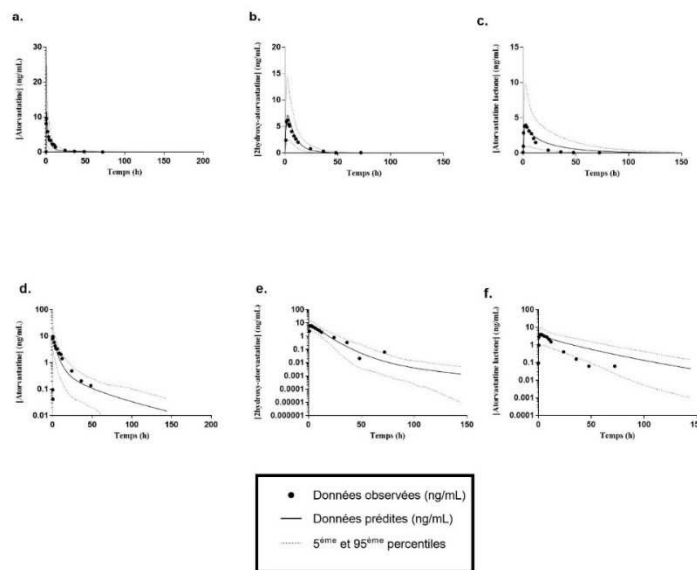


Figure 18- Profils pharmacocinétiques prédits et observés de l'atorvastatine après différents schéma d'administration (source : Rapport de stage de M2(96))

Les profils pharmacocinétiques prédits et observés de l'atorvastatine, l'acide 2-hydroxyatorvastatine, l'atorvastatine lactone après administration uniques par voie orale de 20mg (1) ou 40mg (2) d'atorvastatine sont présentés.

Les paramètres pharmacocinétiques (AUC_{∞} et C_{max}) prédits (notés P) et observés (notés O) pour l'ensemble des schémas d'administration simulées ont été reportés dans le tableau 13. De plus les ratios prédits/observés (noté P/O) pour chaque paramètre ont été calculé puis reportés dans le tableau 13

Tableau 13 - Paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine et ses métabolites (modèle n°2) (source : Rapport de stage de M2(96))

	AUC _∞ (ng.h/mL)			C _{max} (ng/mL)		
	O	P	P/O	O	P	P/O
Atorvastatine 40mg	61.4	55.83	0.91	12.7	11.86	0.93
Acide 2-hydroxyatorvastatine	77.5	76.24	0.98	7.70	7.27	0.94
Atorvastatine lactone	53.0	97.94	1.85	4.20	4.06	0.97
Atorvastatine 40mg	54.2	50.84	0.94	13.40	10.80	0.81
Acide 2-hydroxyatorvastatine	86.6	76.39	0.88	9.80	7.29	0.74
Atorvastatine lactone	51.6	96.03	1.86	3.80	3.98	1.05
Atorvastatine 20mg	38.6	25.19	0.66	5.00	5.22	1.04
Atorvastatine lactone	47.6	45.11	0.95	2.80	1.91	0.68
Atorvastatine 20mg	35.07	26.75	0.76	4.15	5.01	1.21
Acide 2-hydroxyatorvastatine	43.00	35.70	0.83	3.02	3.03	1.00

Ce modèle possède une bonne performance prédictive de la pharmacocinétique de de l'atorvastatine, l'acide 2-hydroxyatorvastatine, l'atorvastatine lactone après administration d'atorvastatine puisque l'ensemble des ratios ($R_{AUC_{\infty}}$ et $R_{C_{max}}$) prédits/observés sont compris dans l'intervalle [0.5 ; 2].

3. Evaluation des performances prédictives de l'interaction avec l'atorvastatine par le modèle PBPK

1. Evaluation du modèle n°1 du modèle

Les profils pharmacocinétiques prédits et observés après administration uniques de géfitinib en présence ou en absence d'itraconazole (1), de clarithromycine (2) ou de rifampicine (3) sont présentés dans la figure 19 ci-dessous :

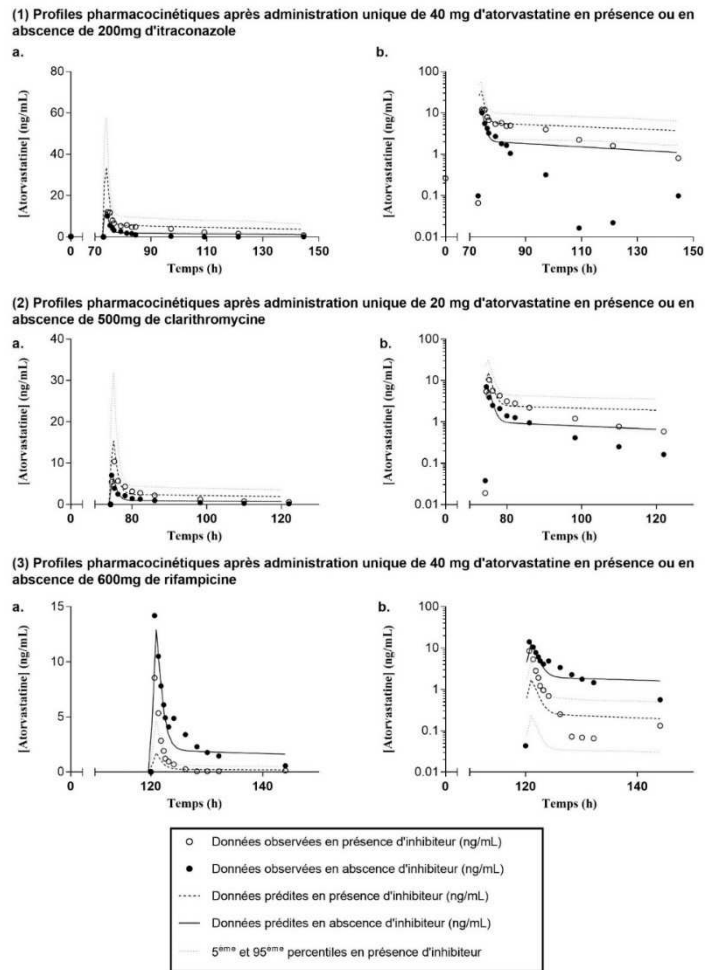


Figure 19- Profils pharmacocinétiques prédits et observées de l'atorvastatine en présence ou en absence d'inhibiteurs ou inducteurs (source : Rapport de stage de M2 (96))

Les profils pharmacocinétiques prédits et observées après administration uniques de géfitinib en présence ou en absence d'itraconazole (1), de clarithromycine (2) ou de rifampicine (3).

L'ensemble des ratios d'interactions calculés ont ensuite été reportées dans le tableau 14 suivant :

Tableau 14 – Ratios d'interaction d'études d'interaction clinique dans le modèle n°1 (source : Rapport de stage de M2(96))

	Ratios AUC_{∞}			Ratios C_{max}		
	O	P	P/O	O	P	P/O
Atorvastatine (40mg) + Itraconazole (200mg)	3,3	3.14	0.95	1,2	2.81	2.34
Atorvastatine (20mg) + Clarithromycine (500mg)	2,63	2.82	1.07	1,76	2.62	1.49
Atorvastatine (40mg) + Rifampicine (600mg)	0,2	0.13	0.65	0,6	0.13	0.22

En présence d'itraconazole, les ratios des $R_{AUC\infty}$ et $R_{C_{max}}$ prédits/observés sont respectivement de 0.95 et 2.34. En présence de clarithromycine, les ratios des $R_{AUC\infty}$ et $R_{C_{max}}$ prédits/observés sont respectivement de 1.07 et 1.49. En présence de rifampicine, les ratios des $R_{AUC\infty}$ et $R_{C_{max}}$ prédits/observés sont respectivement de 0.65 et 0.22.

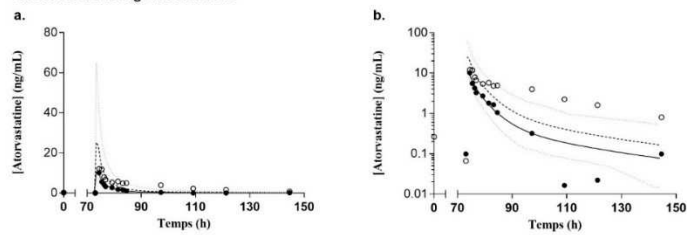
Lorsque le modèle est construit en prenant en compte uniquement la part de contribution du CYP3A4 dans son métabolisme, le modèle surprédit le ratio $R_{C_{max}}$ d'interaction en présence d'itraconazole malgré sa bonne prédiction en présence de clarithromycine. A l'inverse, le modèle sous-prédit le ratio d'interaction $R_{C_{max}}$ en présence de rifampicine.

Le modèle ne peut donc pas être qualifié pour évaluer le risque d'interaction de l'atorvastatine avec un inhibiteur ou inducteur du CYP3A4.

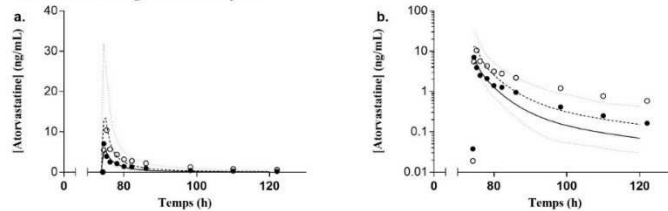
2. Evaluation du modèle n°2 de l'atorvastatine

Les profils pharmacocinétiques prédits et observés après administration uniques de gégifinib en présence ou en absence d'itraconazole (1), de clarithromycine (2) ou de rifampicine (3) sont présentés dans la figure ci-dessous :

(1) Profils pharmacocinétiques après administration unique de 40 mg d'atorvastatine en présence ou en absence de 200mg d'itraconazole



(2) Profils pharmacocinétiques après administration unique de 20 mg d'atorvastatine en présence ou en absence de 500mg de clarithromycine



(3) Profils pharmacocinétiques après administration unique de 40 mg d'atorvastatine en présence ou en absence de 600mg de rifampicine

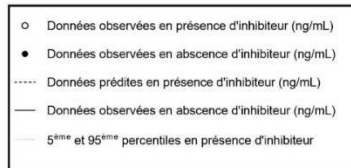
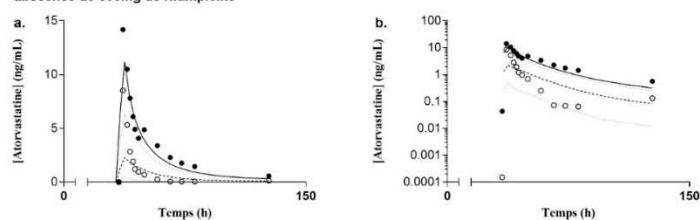


Figure 20- Profils pharmacocinétiques prédits et observées de l'atorvastatine en présence ou en absence d'inhibiteurs ou inducteurs (source : Rapport de stage de M2(96))

Les profils pharmacocinétiques prédits et observées après administration uniques de géfitinib en présence ou en absence d'itraconazole (1), de clarithromycine (2) ou de rifampicine (3).

L'ensemble des ratios d'interactions calculés ont ensuite été reportées dans le tableau 15 :

Tableau 15-Ratios d'interaction d'études d'interaction cliniques dans le modèle n°2 (source : Rapport de stage de M2(96))

	Ratios AUC _∞			Ratios C _{max}		
	O	P	P/O	O	P	P/O
Atorvastatine (40mg) + Itraconazole (200mg)	3,3	2.53	0.77	1,2	2.28	1.9
Atorvastatine (20mg) + Clarithromycine (500mg)	2,63	2.38	0.90	1,76	2.74	1.56
Atorvastatine (40mg) + Rifampicine (600mg)	0,2	0.19	0.95	0,6	0.23	0.38

En présence d'itraconazole, les ratios des $R_{AUC\infty}$ et $R_{C_{max}}$ prédits/observés sont respectivement de 0.77 et 1.9. En présence de clarithromycine, les ratios des $R_{AUC\infty}$ et $R_{C_{max}}$ prédits/observés sont respectivement de 0.90 et 1.56. En présence de rifampicine, les ratios des $R_{AUC\infty}$ et $R_{C_{max}}$ prédits/observés sont respectivement de 0.95 et 0.38.

Lorsque le modèle est construit en prenant en compte uniquement la part de contribution de l'ensemble des enzymes et transporteurs intervenant dans le métabolisme de l'atorvastatine, CYP3A4 dans son métabolisme, les performances prédictives du modèle sont améliorées. Cependant, seule la prédiction d'interaction en présence d'inhibiteurs forts respecte les critères d'acceptation. En présence de rifampicine, on observe une surprédiction du ratio d'interaction $R_{C_{max}}$ ($R < 0.5$).

Parmi les deux modèles, seul le second pourra être utilisé pour prédire le risque d'interaction de l'atorvastatine avec un inhibiteur du CYP3A4 uniquement.

DISCUSSION

L'objectif de mon travail était d'initier la constitution d'une base de données de modèles PBPK de médicaments actuellement utilisés en cliniques et communément co-administrés avec les nouvelles entités médicamenteuses développées par les laboratoires SERVIER en oncologie.

Lors de la première partie de ce travail, une liste initiale a été établie contenant les 28 molécules les plus citées (dont le palonosetron, le létrozole et la cétirizine faisaient partie) et présentant un risque potentiel d'interaction (*cf. tableau 1*) Lors de la sélection des molécules, il a été montré qu'il n'est pas nécessaire de développer un modèle PBPK pour chaque molécule sélectionnée. En effet, certains critères de sélection pouvaient limiter la construction ou la validation du modèle comme par exemple la présence études cliniques d'interactions dans la littérature infirmant le risque prédit par des études *in vitro* (le palonosetron est un bon exemple)

L'objectif auquel le modèle PBPK doit répondre est primordial pour orienter la stratégie de modélisation utilisée. Il doit donc être définie en amont du développement afin d'identifier les paramètres indispensables à sa construction. Parmi les six molécules présentant un intérêt à développer un modèle PBPK, j'ai pu développer dans le cadre de mon travail, deux modèles (géfitinib et atorvastatine). Le développement d'un modèle PBPK, incluant la prise de connaissance de la pharmacocinétique du produit, la recherche des paramètres, la validation du

modèle, étant une étape pouvant être longue, la décision de ne les développer que pour un objectif précis a été prise. L'objectif des deux modèles substrats est de répondre à des problématiques d'interaction avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4.

Une fois l'objectif défini, l'identification du nombre de données nécessaires au développement d'un modèle PBPK est une étape importante. En effet, bien que présentant un grand intérêt, le développement des modèles PBPK pour la cétirizine et le letrozole, par exemple, n'ont pas pu être réalisés. Dans le premier cas, des données essentielles aux mécanismes d'élimination n'étaient disponibles dans la littérature que pour un de ses énantiomères, la lévocétirizine. Dans le deuxième cas, l'ensemble des paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques nécessaires à la construction étaient présentes mais un nombre insuffisant d'études cliniques d'interaction a été trouvé ce qui aurait eu un impact sur la validation du modèle quant à son objectif. En effet pour prédire le risque d'interaction il est nécessaire de valider au préalable les simulations de la pharmacocinétique et de l'interaction pour les molécules inhibitrices, et principalement pour l'interaction pour les molécules substrats obtenues à l'aide du modèle pour des molécules inhibiteurs/inducteurs ou substrat de référence.

Les deux modèles PBPK développés étant des substrats, une description détaillée du métabolisme de la molécule est nécessaire. Cependant le développement d'un modèle complexe pour décrire les mécanismes d'interaction n'est pas nécessaire. Par exemple, l'ajout de l'ensemble des enzymes et transporteurs intervenants dans le métabolisme dans le deuxième modèle de l'atorvastatine a certes permis de mieux prédire les interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A4 par rapport au modèle 1 mais était à l'origine d'une surprédiction du ratio d'interaction pour le C_{max} en présence d'un inducteur de référence la rifampicine. Cette surprédiction, pourrait être expliquée d'après Tao Zhang(100), par le fait que la rifampicine est à la fois inducteur du CYP3A4 et inhibiteur du transporteur OATP1B1.

De plus, l'intérêt de conserver les deux métabolites de l'atorvastatine dans les simulations de prédiction d'interaction n'a pas été considéré pertinent dans ce travail. Certes l'ajout de ces deux métabolites dans le modèle permet une description plus mécanistique du métabolisme de l'atorvastatine mais n'apporte aucune information complémentaire pour répondre à l'objectif du modèle.

La méthode de génération des paramètres ainsi que leurs sources peuvent également avoir un impact sur leurs valeurs. Cela peut avoir pour conséquence une prédiction du risque

d'interaction différente selon les valeurs du paramètre étudié. Les résultats obtenus lors des simulations avec des valeurs de la part d'implication (ou f_m) des cytochromes obtenus à partir de données *in vitro* ou calculées à partir de données *in vivo* pour le modèle PBPK du géfitinib est un bon exemple. En effet, lorsque les f_m été obtenue à partir de données *in vitro*, une surprédiction des R_{AUC} était observée en présence d'inhibiteur fort (itraconazole). En revanche, lorsque les f_m été calculées à partir de données *in vivo*, la prédiction de l'ensemble des études d'interactions simulées étaient améliorés. En effet, ces résultats montrent que bien que la pharmacocinétique soit correctement décrite, la valeur de certains paramètres et leurs sources sont déterminants pour obtenir une prédiction du risque d'interaction plus prédictif à l'aide d'un modèle.

Enfin, le choix du critère d'acceptation dans l'évaluation des performances prédictives du modèle est également un facteur important à considérer lors du développement. Le critère d'acceptation de 2 a été utilisé dans ce travail puisque c'est celui qui est le plus utilisée dans la littérature, cependant celui-ci peut présenter quelques limites comme le démontre Abduljalil(111). Actuellement aucune recommandation ou guideline n'existe sur le choix des critères d'acceptation cependant il est conseillé de le définir selon la marge thérapeutique du produit afin de limiter une variabilité interindividuelle qui peut avoir une influence sur l'interprétation de la prédiction du risque. Ici, les molécules pour lesquelles un modèle a été développé ne présentait pas de marge thérapeutique étroite ce qui explique le choix du critère d'acceptation de 2.

Comme le montre ce travail, la construction d'un modèle PBPK nécessite un grand nombre de données. La présence de modèle PBPK présent dans la littérature peut considérablement réduire le temps de développement du modèle. Cependant l'évolution des versions du logiciel, qui correspond souvent à une modification des relations entre les équations différentielles peut également avoir des impacts majeurs sur le temps de développement d'un modèle. Ainsi même si un modèle PBPK de l'atorvastatine était disponible dans la littérature, l'optimisation de certains paramètres pour améliorer les performances prédictives dans la version 17 de SimCYP® a augmenté d'autant plus le temps de développement du modèle.

CONCLUSION

La prédiction du risque d'interaction est cruciale au cours du développement et durant la vie du médicament. L'intérêt de la modélisation PBPK pour l'industrie pharmaceutique pour répondre à ces problématiques est grandissant et encouragé par les agences réglementaires puisqu'elle présente un grand nombre d'avantage. Lors de mon travail j'ai développé deux modèles PBPK pour le géfitinib et l'atorvastatine afin de prédire un risque d'interaction lorsqu'ils sont co-administrés avec des inhibiteur ou inducteurs du CYP3A4 pour le géfitinib et avec des inhibiteurs du CYP3A4 uniquement pour l'atorvastatine. Ces modèles sont qualifiés pour prédire les risques d'interaction en présence d'un inhibiteur du CYP3A4.

PERSPECTIVES

Les deux modèles étant capable de prédire les risques d'interaction en présence d'un inhibiteur et/ou d'un inducteur du CYP3A4 pour le géfitinib et en présence d'inhibiteurs uniquement pour l'atorvastatine, il serait intéressant de poursuivre le développement afin d'enrichir l'objectif de ces modèles. Par exemple, le modèle du géfitinib pourrait être qualifié pour prédire des interactions médicamenteuses avec le CYP2D6 qui intervient également dans son métabolisme et sujet à un polymorphisme génétique (106). De même, le modèle de l'atorvastatine pourrait être qualifié pour des interactions ayant lieu au niveau du transporteur OATP1B1 ce qui permettrait de mieux appréhender certains mécanismes complexes après l'administration de rifampicine. L'optimisation du modèle atorvastatine est également à envisager en tenant compte des avancées des connaissances biologiques.

Il serait également intéressant de poursuivre la constitution de cette bibliothèque de modèles PBPK en développement également de nouveaux modèles substrats ou inhibiteurs ou inducteurs pour les 6 six molécules identifiés dans ce travail, ou pour d'autres molécules susceptibles d'être co-administrées avec des produits utilisés en oncologie ainsi que pour d'autres aires thérapeutiques en s'appuyant sur la même méthodologie utilisée lors de ce travail.

De plus une qualification chez des patients atteints de cancers pour ces molécules serait également intéressante. En effet il a été démontré que des différences physiopathologiques chez les patients atteints de cancers par rapport à une population de sujet sains peuvent modifier la pharmacocinétique de certaines molécules et donc avoir un impact sur le risque d'interactions (144). De plus, une population « Cancer » a été ajouté par SimCYP® dans sa version V17 ce

qui permettraient des simulations plus rapides. Cette qualification nécessite cependant que des études d'interactions soient disponibles chez le patient.

Le fait de lister les modèles qui seraient nécessaire pour répondre plus vite et de manière plus précise a également permis d'identifier d'éventuelles données ou paramètres manquantes. Il pourrait être intéressant de les générer en interne dans la mesure du possible afin d'enrichir cette base de données.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther.* déc 1998;23(6):403-16.
2. Rekić D, Reynolds KS, Zhao P, Zhang L, Yoshida K, Sachar M, et al. Clinical Drug-Drug Interaction Evaluations to Inform Drug Use and Enable Drug Access. *J Pharm Sci.* 2017;106(9):2214-8.
3. Corrie K, Hardman JG. Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* juill 2014;15(7):305-8.
4. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* janv 2012;11(1):83-94.
5. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens HGM, Stricker BHC. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juin 2007;16(6):641-51.
6. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol.* févr 2015;29(1):106-11.
7. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA.* 24 déc 2008;300(24):2867-78.
8. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 2017;73(6):759-70.
9. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mai 2014;23(5):489-97.
10. Camenisch G, Umehara K. Predicting human hepatic clearance from in vitro drug metabolism and transport data: a scientific and pharmaceutical perspective for assessing drug-drug interactions. *Biopharm Drug Dispos.* mai 2012;33(4):179-94.
11. EFPIA MID3 Workgroup, Marshall SF, Burghaus R, Cosson V, Cheung SYA, Chenel M, et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* mars 2016;5(3):93-122.
12. United States Food and Drug Administration. Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. Guidance for Industry (2017). Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm292362.pdf> Accessed 15 February 2018.

13. United States Food and Drug Administration. In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies. Guidance for Industry (2017). Available from : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM581965.pdf> Accessed 15 February 2018.
14. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. (2012) Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf. Accessed 15 February 2018.
15. Einolf HJ. Comparison of different approaches to predict metabolic drug–drug interactions. *Xenobiotica*. nov 2007;37(10-11):1257-94.
16. Fahmi OA, Hurst S, Plowchalk D, Cook J, Guo F, Youdim K, et al. Comparison of Different Algorithms for Predicting Clinical Drug-Drug Interactions, Based on the Use of CYP3A4 in Vitro Data: Predictions of Compounds as Precipitants of Interaction. *Drug Metabolism and Disposition*. 1 août 2009;37(8):1658-66.
17. Jones H, Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 14 août 2013;2:e63.
18. United States Food and Drug Administration. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses —Format and Content. Guidance for Industry (2017). Available from : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM531207.pdf> Accessed 15 February 2018.
19. European Medicines Agency. Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation (draft) (2017). Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211315.pdf Accessed 15 February 2018.
20. Jamei M. Recent Advances in Development and Application of Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Models: a Transition from Academic Curiosity to Regulatory Acceptance. *Curr Pharmacol Rep*. 2016;2:161-9.
21. Chen Y, Jin JY, Mukadam S, Malhi V, Kenny JR. Application of IVIVE and PBPK modeling in prospective prediction of clinical pharmacokinetics: strategy and approach during the drug discovery phase with four case studies: PROSPECTIVE SIMCYP SIMULATION OF CLINICAL PK DATA. *Biopharm Drug Dispos*. mars 2012;33(2):85-98.
22. Zhao P, Zhang L, Grillo JA, Liu Q, Bullock JM, Moon YJ, et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clin Pharmacol Ther*. févr 2011;89(2):259-67.
23. Lüpfer C, Reichel A. Development and application of physiologically based pharmacokinetic-modeling tools to support drug discovery. *Chem Biodivers*. nov 2005;2(11):1462-86.

24. Gillespie WR. Noncompartmental versus compartmental modelling in clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* avr 1991;20(4):253-62.
25. Gabrielsson J, Weiner D. Non-compartmental Analysis. In: Reisfeld B, Mayeno AN, éditeurs. *Computational Toxicology* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2012 [cité 5 mai 2019]. p. 377-89. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-050-2_16
26. Bouzom F, Ball K, Perdaems N, Walther B. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling tools: how to fit with our needs? *Biopharm Drug Dispos.* mars 2012;33(2):55-71.
27. Pang KS, Durk MR. Physiologically-based pharmacokinetic modeling for absorption, transport, metabolism and excretion. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* déc 2010;37(6):591-615.
28. Espié P, Tytgat D, Sargentini-Maier M-L, Poggesi I, Watelet J-B. Physiologically based pharmacokinetics (PBPK). *Drug Metabolism Reviews.* août 2009;41(3):391-407.
29. Jamei M, Dickinson GL, Rostami-Hodjegan A. A framework for assessing inter-individual variability in pharmacokinetics using virtual human populations and integrating general knowledge of physical chemistry, biology, anatomy, physiology and genetics: A tale of « bottom-up » vs « top-down » recognition of covariates. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(1):53-75.
30. Jamei M, Marciniak S, Edwards D, Wragg K, Feng K, Barnett A, et al. The simcyp population based simulator: architecture, implementation, and quality assurance. In *Silico Pharmacol.* 2013;1:9.
31. Abduljalil K, Edwards D, Barnett A, Rose RH, Cain T, Jamei M. A Tutorial on Pharmacodynamic Scripting Facility in Simcyp. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016;5(9):455-65.
32. Jamei M, Marciniak S, Feng K, Barnett A, Tucker G, Rostami-Hodjegan A. The Simcyp[®] Population-based ADME Simulator. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* févr 2009;5(2):211-23.
33. Young, R. J. Physical Properties in Drug Design. in *Tactics in Contemporary Drug Design* (ed. Meanwell, N. A.) 9, 1–68 (Springer Berlin Heidelberg, 2014). In.
34. Hurst S, Loi C-M, Brodfuehrer J, El-Kattan A. Impact of physiological, physicochemical and biopharmaceutical factors in absorption and metabolism mechanisms on the drug oral bioavailability of rats and humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* août 2007;3(4):469-89.
35. Lawrence J. Henderson (1 May 1908). ‘Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality’ (Abstract). *Am. J. Physiol.* 21 (4): 173–179. In.

36. Hasselbalch, K. A. (1917). 'Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl'. *Biochemische Zeitschrift* 78: 112–144. In.
37. United States Food and Drug Administration (FDA). Draft guidance for industry : Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, 2015. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070246.pdf> , Accessed 15 February 2018.
38. Hörter D, Dressman JB. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv Drug Deliv Rev.* 1 mars 2001;46(1-3):75-87.
39. Noyes AA, Whitney WR. THE RATE OF SOLUTION OF SOLID SUBSTANCES IN THEIR OWN SOLUTIONS. *J Am Chem Soc.* déc 1897;19(12):930-4.
40. Fahmi OA, Maurer TS, Kish M, Cardenas E, Boldt S, Nettleton D. A Combined Model for Predicting CYP3A4 Clinical Net Drug-Drug Interaction Based on CYP3A4 Inhibition, Inactivation, and Induction Determined in Vitro. *Drug Metabolism and Disposition.* 19 mai 2008;36(8):1698-708.
41. Trainor GL. The importance of plasma protein binding in drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* janv 2007;2(1):51-64.
42. Müller M, Müller-Zellenberg U, Hochhaus G, Derendorf H. Current concepts in pharmacokinetics and their implications for clinical medicine. *Wien Klin Wochenschr.* 16 août 2001;113(15-16):566-72.
43. Nelson E. Kinetics of drug absorption, distribution, metabolism, and excretion. *J Pharm Sci.* mars 1961;50:181-92.
44. El-Kattan A, Varm M. Oral Absorption, Intestinal Metabolism and Human Oral Bioavailability. In: Paxton J, éditeur. *Topics on Drug Metabolism* [Internet]. InTech; 2012 [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/topics-on-drug-metabolism/oral-absorption-intestinal-metabolism-and-human-oral-bioavailability->
45. Schanker LS. On the mechanism of absorption of drugs from the gastrointestinal tract. *J Med Pharm Chem.* août 1960;2:343-59.
46. Prescott LF. Gastrointestinal Absorption of Drugs. *Medical Clinics of North America.* sept 1974;58(5):907-16.
47. Murakami T. Absorption sites of orally administered drugs in the small intestine. *Expert Opin Drug Discov.* 2017;12(12):1219-32.
48. Abuhelwa AY, Williams DB, Upton RN, Foster DJR. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *Eur J Pharm Biopharm.* mars 2017;112:234-48.

49. Martinez MN, Amidon GL. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *J Clin Pharmacol.* juin 2002;42(6):620-43.
50. Jamei M, Turner D, Yang J, Neuhoff S, Polak S, Rostami-Hodjegan A, et al. Population-based mechanistic prediction of oral drug absorption. *AAPS J.* juin 2009;11(2):225-37.
51. Thelen K, Coboeken K, Willmann S, Burghaus R, Dressman JB, Lippert J. Evolution of a detailed physiological model to simulate the gastrointestinal transit and absorption process in humans, part 1: oral solutions. *J Pharm Sci.* déc 2011;100(12):5324-45.
52. Sinha VK, Snoeys J, Osselaer NV, Peer AV, Mackie C, Heald D. From preclinical to human - prediction of oral absorption and drug-drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach in an industrial setting: a workflow by using case example: PREDICTION OF ORAL ABSORPTION AND DDI USING PBPK. *Biopharm Drug Dispos.* mars 2012;33(2):111-21.
53. Lin L, Wong H. Predicting Oral Drug Absorption: Mini Review on Physiologically-Based Pharmacokinetic Models. *Pharmaceutics.* 26 sept 2017;9(4).
54. Yu LX, Crison JR, Amidon GL. Compartmental transit and dispersion model analysis of small intestinal transit flow in humans. *International Journal of Pharmaceutics.* août 1996;140(1):111-8.
55. Benet LZ, Zia-Amirhosseini P. Basic principles of pharmacokinetics. *Toxicol Pathol.* avr 1995;23(2):115-23.
56. Øie S. Drug Distribution and Binding. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 12 nov 1986;26(8):583-6.
57. Bohnert T, Gan L-S. Plasma protein binding: from discovery to development. *J Pharm Sci.* sept 2013;102(9):2953-94.
58. Berezhkovskiy LM. Determination of volume of distribution at steady state with complete consideration of the kinetics of protein and tissue binding in linear pharmacokinetics. *J Pharm Sci.* févr 2004;93(2):364-74.
59. Poulin P, Theil FP. A priori prediction of tissue:plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically-based pharmacokinetic models in drug discovery. *J Pharm Sci.* janv 2000;89(1):16-35.
60. Cao Y, Jusko WJ. Applications of minimal physiologically-based pharmacokinetic models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* déc 2012;39(6):711-23.
61. Rodgers T, Rowland M. Physiologically based pharmacokinetic modelling 2: predicting the tissue distribution of acids, very weak bases, neutrals and zwitterions. *J Pharm Sci.* juin 2006;95(6):1238-57.
62. Rodgers T, Leahy D, Rowland M. Physiologically based pharmacokinetic modeling 1: predicting the tissue distribution of moderate-to-strong bases. *J Pharm Sci.* juin 2005;94(6):1259-76.

63. Pilari S, Huisinga W. Lumping of physiologically-based pharmacokinetic models and a mechanistic derivation of classical compartmental models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* août 2010;37(4):365-405.
64. Xie F, Ke AB, Bowers GD, Zamek-Gliszczynski MJ. Metformin's Intrinsic Blood-to-Plasma Partition Ratio (B/P): Reconciling the Perceived High In Vivo B/P > 10 with the In Vitro Equilibrium Value of Unity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2 juill 2015;354(2):225-9.
65. Rodgers T, Rowland M. Mechanistic approaches to volume of distribution predictions: understanding the processes. *Pharm Res.* mai 2007;24(5):918-33.
66. A Novel Mechanistic Approach to Predict the Steady State Volume of Distribution (Vss) using the Fick-Nernst-Planck Equation (<http://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=5709>).
67. Pond SM, Tozer TN. First-pass elimination. Basic concepts and clinical consequences. *Clin Pharmacokinet.* févr 1984;9(1):1-25.
68. Sheweita SA. Drug-metabolizing enzymes: mechanisms and functions. *Curr Drug Metab.* sept 2000;1(2):107-32.
69. Taxak N, Bharatam PV. Drug metabolism: A fascinating link between chemistry and biology. *Reson.* mars 2014;19(3):259-82.
70. White RE. Review of Drug Metabolism in Drug Discovery and Development. In: *Encyclopedia of Drug Metabolism and Interactions* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2012 [cité 12 mai 2019]. p. edm001. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470921920.edm001>
71. Pang KS, Rodrigues AD, Peter RM, éditeurs. *Enzyme- and Transporter-Based Drug-Drug Interactions* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2010 [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-0840-7>
72. Kebamo S, Tesema S. The Role of Biotransformation in Drug Discovery and Development. *J Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2015 [cité 12 mai 2019];06(05). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/the-role-of-biotransformation-in-drug-discovery-and-development-2157-7609-1000196.php?aid=65877>
73. Liang Y, Li S, Chen L. The physiological role of drug transporters. *Protein Cell.* mai 2015;6(5):334-50.
74. Colas C, Ung PM-U, Schlessinger A. SLC Transporters: Structure, Function, and Drug Discovery. *Medchemcomm.* 1 juin 2016;7(6):1069-81.
75. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 21 janv 2003;55(1):3-29.

76. International Transporter Consortium, Giacomini KM, Huang S-M, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, et al. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov.* mars 2010;9(3):215-36.
77. Mehvar R. Clearance Concepts: Fundamentals and Application to Pharmacokinetic Behavior of Drugs. *J Pharm Pharm Sci.* 28 mai 2018;21(1s):88.
78. Rowland M, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications.* 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. 601 p.
79. Rostami-Hodjegan A, Tucker G. 'In silico' simulations to assess the 'in vivo' consequences of 'in vitro' metabolic drug-drug interactions. *Drug Discovery Today: Technologies.* 1 déc 2004;1(4):441-8.
80. Barter ZE, Bayliss MK, Beaune PH, Boobis AR, Carlile DJ, Edwards RJ, et al. Scaling factors for the extrapolation of in vivo metabolic drug clearance from in vitro data: reaching a consensus on values of human microsomal protein and hepatocellularity per gram of liver. *Curr Drug Metab.* janv 2007;8(1):33-45.
81. Hallifax D, Foster JA, Houston JB. Prediction of Human Metabolic Clearance from In Vitro Systems: Retrospective Analysis and Prospective View. *Pharm Res.* oct 2010;27(10):2150-61.
82. Brown HS, Ito K, Galetin A, Houston JB. Prediction of in vivo drug-drug interactions from in vitro data: impact of incorporating parallel pathways of drug elimination and inhibitor absorption rate constant. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2005;60(5):508-18.
83. Shiran MR, Proctor NJ, Howgate EM, Rowland-Yeo K, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Prediction of metabolic drug clearance in humans: **In vitro–in vivo** extrapolation vs allometric scaling. *Xenobiotica.* juill 2006;36(7):567-80.
84. Iwatsubo T, Hirota N, Ooie T, Suzuki H, Shimada N, Chiba K, et al. Prediction of in vivo drug metabolism in the human liver from in vitro metabolism data. *Pharmacol Ther.* 1997;73(2):147-71.
85. Pang KS, Rowland M. Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a « well-stirred » model and a « parallel tube » model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance. *J Pharmacokinet Biopharm.* déc 1977;5(6):625-53.
86. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
87. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 16 mars 1999;130(6):461-70.
88. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* nov 1998;35(5):361-90.

89. Todhunter JA. Reversible enzyme inhibition. *Meth Enzymol.* 1979;63:383-411.
90. Riley RJ, Grime K, Weaver R. Time-dependent CYP inhibition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* févr 2007;3(1):51-66.
91. Xu C, Li CY-T, Kong A-NT. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch Pharm Res.* mars 2005;28(3):249-68.
92. Shebley M, Sandhu P, Emami Riedmaier A, Jamei M, Narayanan R, Patel A, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Model Qualification and Reporting Procedures for Regulatory Submissions: A Consortium Perspective. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2018;104(1):88-110.
93. Cheeti S, Budha NR, Rajan S, Dresser MJ, Jin JY. A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) approach to evaluate pharmacokinetics in patients with cancer. *Biopharm Drug Dispos.* avr 2013;34(3):141-54.
94. de Zwart L, Snoeys J, De Jong J, Sukbuntherng J, Mannaert E, Monshouwer M. Ibrutinib Dosing Strategies Based on Interaction Potential of CYP3A4 Perpetrators Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2016;100(5):548-57.
95. Min JS, Bae SK. Prediction of drug–drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Arch Pharm Res.* déc 2017;40(12):1356-79.
96. LOBET S. Rapport de Stage de M2. 2018.
97. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, McGuinn WD, Morse D, et al. United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets. *Clin Cancer Res.* 15 févr 2004;10(4):1212-8.
98. Swaisland HC, Smith RP, Laight A, Kerr DJ, Ranson M, Wilder-Smith CH, et al. Single-dose clinical pharmacokinetic studies of gefitinib. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(11):1165-77.
99. Lennernäs H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(13):1141-60.
100. Zhang T. Physiologically based pharmacokinetic modeling of disposition and drug-drug interactions for atorvastatin and its metabolites. *Eur J Pharm Sci.* 18 sept 2015;77:216-29.
101. Dingemans J, Nicolas LB, van Bortel L. Investigation of combined CYP3A4 inductive/inhibitory properties by studying statin interactions: a model study with the renin inhibitor ACT-178882. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 2014;70(6):675-84.
102. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* juill 1998;64(1):58-65.

103. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* août 1999;66(2):118-27.
104. Shin J, Pauly DF, Pacanowski MA, Langae T, Frye RF, Johnson JA. Effect of cytochrome P450 3A5 genotype on atorvastatin pharmacokinetics and its interaction with clarithromycin. *Pharmacotherapy.* oct 2011;31(10):942-50.
105. Li J, Volpe DA, Wang Y, Zhang W, Bode C, Owen A, et al. Use of transporter knockdown Caco-2 cells to investigate the in vitro efflux of statin drugs. *Drug Metab Dispos.* juill 2011;39(7):1196-202.
106. Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, Leadbetter J, Laight A, McKillop D, et al. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1067-81.
107. Backman JT, Luurila H, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* août 2005;78(2):154-67.
108. Li J, Brahmer J, Messersmith W, Hidalgo M, Baker SD. Binding of gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase, to plasma proteins and blood cells: in vitro and in cancer patients. *Invest New Drugs.* juill 2006;24(4):291-7.
109. Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, Kirchner G, Sewing KF, Kollman PA, et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos.* nov 2000;28(11):1369-78.
110. Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, Ma B, Qiu Y, Lin JH, et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metab Dispos.* mai 2002;30(5):505-12.
111. Abduljalil K, Cain T, Humphries H, Rostami-Hodjegan A. Deciding on success criteria for predictability of pharmacokinetic parameters from in vitro studies: an analysis based on in vivo observations. *Drug Metab Dispos.* sept 2014;42(9):1478-84.

LOBET, Sarah .- La modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie dans la prédiction d'interaction médicamenteuse

(nombre de feuillets paginés) feuilles., illustrations., graphiques., tableau. [s'il y en a], 30 cm.- Thèse : (Discipline) ; Rennes 1; 2011 ; N° .

Résumé français

Lorsque deux médicaments sont co-administrés, des interactions médicamenteuses (IM) liées à la pharmacocinétique peuvent apparaître. La prédiction du risque d'IM est une étape cruciale dans le développement d'un médicament. Les agences réglementaires du médicament ont rédigé des directives pour définir les objectifs et les exigences nécessaires à la prédiction du risque d'IM. La modélisation PBPK est de plus en plus utilisée pour répondre à ce type de problématiques lors de la soumission d'AMM. Cela souligne la confiance des agences dans l'utilisation de cette approche.

Mon travail a consisté à amorcer la constitution d'une bibliothèque de modèles PBPK des molécules les plus communément co-administrées en oncologie. Pour cela j'ai identifié une liste de molécules pour lesquelles il y aurait un intérêt à développer un modèle PBPK pour répondre à une problématique d'IM. Puis, j'ai développé et qualifié deux modèles PBPK pour le géfitinib et l'atorvastatine à l'aide du logiciel SimCYP.

Rubrique de classement : Pharmacocinétique

Mots-clés : modélisation – PBPK
– interaction médicamenteuse -
pharmacocinétique

Mots-clés anglais MeSH :
modelling – PBPK – drug-drug
interaction - pharmacokinetic

Président : Monsieur Pascal LE CORRE

JURY : Assesseurs : Monsieur Arnaud BRUYERE [directeur de thèse]
Monsieur Ludwig VINCENT