



Université de Strasbourg

FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**APPORT DE LA MODELISATION PK/PD DANS LA PRISE
EN CHARGE DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :
DE LA THEORIE A LA FAISABILITE PRATIQUE EN CLI-
NIQUE : REVUE SYSTEMATIQUE**

Présenté par **Romain Bachelot**

Soutenu le **6 septembre 2024** devant le jury constitué de

Mme le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Pharmacien, Directrice de thèse, Présidente du jury

Mr le Professeur Laurent BOURGUIGNON, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Phar-
macien, Autre membre du jury

Mr le Docteur Guillaume BECKER, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier,
Pharmacien, Autre membre du jury

Mme le Docteur Yasmine NIVOIX, Praticien Hospitalier, Pharmacien, Autre membre du jury

Mme le Docteur Charlotte GARNIER, Assistante des Hôpitaux, Pharmacien, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Ethar KELLEBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET
	Béatrice HEURTAULT
	Emile DICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER
Nathalie	BOULANGER
Line	BOUREL
Rascal	DIERER
Said	ENNAHAR
Valérie	GEORGEY
Philippe	GEORGEY
Béatrice	HEURTAULT
Ethar	KELLEBERGER
Maxime	LEHMANN
Eric	MARCHON
Rachel	MATZ-WEISSHART
François	MOERLIN
Yves	MELY
Jean-Yves	PAGET
Françoise	PONS
Valérie	SCHMIDT
Florence	TOTI
Thierry	VANDERHAEGHE
Catherine	VONTHRON
Rascal	WITTMANN

Physiologie
Parasitologie
Chimie thérapeutique
Biophysique
Chimie analytique
Microbiologie
Bactériologie, Virologie
Pharmacie galénique
Bio-informatique
Biologie cellulaire
Chimie analytique
Pharmacologie
Droit et économie pharm.
Physique et Biophysique
Droit Economie pharm.
Toxicologie
Pharmacologie
Pharmacologie
Biogénétique
Pharmacognosie
Pharmacie galénique

Maîtres de conférences :

Nicolas	ANTON
Fareha	BATZOL
Martine	BERGANTINI
Elisa	BONNARD
Aurélien	BOUTEROUX
Emanuel	BOUTANT
Veronique	BRUN
Anne	CASSET
Thierry	CHATAIGNAU
Manuela	CHERES
Guillaume	COCCATTI
Marcelle	DE SIORGI
Serge	DUMONT
Silvia	HAN-ABENHOUCHE
Cécile	JACQUEMARD
Julie	KARIM
Nathalie	KLEINHOFFER
Sergio	LEITE FLORES
Sylvie	LEBRETON
Romain	LEBRETON
Frédéric	LEBRETON
Patricia	LEBRETON
Eléonore	REAL
Andreas	REICH
Ludivine	RENAULT-VALDES
Carole	ROCHER
Emilie	DICK
Tatiana	SOUADOU
Maria-Vittoria	SPANDELLA
Jérôme	TERNAUD
Nassera	TOURNI
Aurélien	URBAN
Bruno	VAN OVERBEEK
Maria	ZENOU

Pharmacie biogénétique
Biologie
Chimie analytique
Biophysique
Pharmacochimie
Virologie et Microbiologie
Physiologie et physiopath.
Toxicologie
Pharmacologie
Pharmacie biogénétique
Pharmacie galénique
Pharmacochimie
Biologie cellulaire
Plantes médicinales
Chimiothérapie
Pharmacochimie
Pharmacologie
Pharmacognosie
Parasitologie
Chimie en flux
Statistiques
Microbiologie
Biologie
Biophysique
Analyse du médicament
Toxicologie
Pharmacologie
Pharmacognosie
Chimie thérapeutique
Physiopathologie
Chimie physique
Pharmacognosie
Physiologie
Chimiothérapie

Professeurs praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LEBRON	Biologie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOUAL-SERRES	Immunologie
Geneviève	URBAIN-DECOUX	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandre	CHAMBERT	Pharmacie d'officine
Mathieu	FONDER	Pharmacie d'officine
Philippe	SALAS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANCE	Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Kelly	ETIENNE-SELLOUX	Pharmacologie - pharm. clinique
Vincent	DIEZ	Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BERGAMINI	Production de médicaments anticancéreux
Maxime	DETTI	Pharmaco-technologie
Danielle	RETA	Biologie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

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 dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Geneviève Ubeaud-Séquier

Merci d’avoir accepté d’être ma directrice de thèse et de présider mon jury. Merci de m’avoir accompagné tout au long de mon internat en tant que coordinatrice de DES mais aussi en tant que pharmacien senior durant mon stage au laboratoire de contrôle qualité. Je vous remercie de m’avoir transmis votre passion pour la pharmacocinétique et d’avoir été mon premier mentor. Votre enseignement, votre confiance, et votre soutien m’ont été inestimables.

A Monsieur le Professeur Laurent Bourguignon

Merci d’avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et de juger mon travail. Merci pour tout ce que tu m’as appris durant mon M2 à Lyon et pour m’avoir encadré lors de mon stage de M2.

A Monsieur le Docteur Guillaume Becker

Merci d’avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, de juger mon travail et de l’intérêt que tu lui portes.

A Madame le Docteur Yasmine Nivoix

Merci d’avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, de juger mon travail et de l’intérêt que vous lui portez.

A Madame le Docteur Charlotte Garnier

Merci d’avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, de juger mon travail et de l’intérêt que tu lui portes. Ce fut un véritable plaisir de travailler avec toi lors de mon stage au SMO.

Aux pharmaciens et internes

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à l'ensemble des pharmaciens qui m'ont accompagné tout au long de mon internat, pour leurs pédagogies.

A Hélène Lustig, merci pour ton accueil chaleureux lors de mon premier semestre à Mulhouse et pour ton encadrement bienveillant.

A Fanny Reisz, je te remercie pour m'avoir accompagné au début de mon internat, merci pour tes conseils avisés et ton soutien.

Merci à mes co-internes avec qui j'ai eu la chance de travailler durant ces années d'internat.

Enfin, je souhaite remercier l'ensemble de l'équipe de pharmacie du GHRMSA et des hôpitaux de Strasbourg pour leur accueil chaleureux et leur esprit d'équipe.

A ma famille

A mes parents, merci de m'avoir soutenu durant ces 28 années dans mon épanouissement personnel et professionnel.

À ma chère sœur,

Je tiens à te remercier du fond du cœur pour ton soutien inconditionnel mais parfois tumultueux tout au long de cette aventure.

Merci à mes cousins et cousines Léo et Alix de m'avoir accompagné dans cette étape importante de ma vie. Merci pour les fous rires et moments passé ensemble.

A Cyril

Je ne savais pas où te placer, tu t'en doutes bien, mais après tout, on se connaît depuis si longtemps que tu as toute ta place ici !

Merci pour ces années passées ensemble malgré la distance. Merci d'être un si bon ami depuis si longtemps, merci pour les bons moments, les fous rires passés ensemble qu'ils soient en présentiel ou sur discord et à l'Aram de trop !

A mes amis

A Valentin

A notre amitié qui date maintenant du collège, rempli de partie de civilisation inachevée et de soirée un peu trop alcoolisée.

Merci pour ton soutien et les incroyables moments passés ensemble.

A David, Suzanne et Elora

A notre amitié, notre réussite et nos soirées toulousaines. Merci pour votre soutien.

A mes amis de fac :

Laurène, Marie-Claire, Pauline, Lucie, Allan, Anne, Tessa et Maxime, merci pour toutes ces années de fac et les souvenirs inoubliables.

A mes colocos préférés, Léa et Noémie, merci pour ces 3 années de colocations enrichissantes et très divertissantes, merci pour les très bons moments passés ensemble à rire, discuter (et à maudire les voisins), merci d'avoir été là pour moi et d'avoir rendu ça inoubliables !

A mes co-internes qui sont devenus mes amis :

Merci à Charlotte, Matthieu, Elisa, Assi, Maëlle, Mélina, Alice B, Elsa et Clara. Merci pour votre précieux soutien et j'ai hâte de fêter ça avec vous !

Et plus particulièrement :

Merci au Dinosaur originel pour ta bonne humeur et ton rire contagieux (qu'on entend depuis l'autre bout de l'hôpital).

Merci Claire et Mathilde de m'avoir fait découvrir la magnifique ville de Strasbourg et d'avoir essayé de m'apprendre quelques mots d'alsacien (promis, je n'ai pas tout oublié).

Merci Aurélien pour tes encouragements et ma nouvelle addiction à Warhammer (promis, je vais monter et peindre mes figurines après ma thèse et te faire aimer Total War).

Merci à Quentin et Pierre pour les blagues douteuses et le gardiennage des plantes.

Merci, à Clément pour ton énergie et ton enthousiasme contagieux, tu es un vrai petit sucre !

Et pour finir le meilleur (ou le pire ça dépend du point de vue), merci à la grosse Suze.

Merci pour tes encouragements et ton soutien qui m'ont beaucoup aidé durant mon internat. Merci pour tes bougonnements incessants et tes audios extrêmement longs et nombreux qui ont su égayer mes journées. Merci de m'avoir emmené dans tes bagages lors de nos divers voyages en train à travers l'Europe (mais pas merci aux tickets de tram hongrois, et OUI je vais faire mon passeport après la thèse pour Londres, et OUI tu vas avoir ton K-way Patagonia). Et merci de supporter mon manque flagrant d'organisation.

A mes camarades de M2 :

Merci à Mickaël, Adil et Guillaume pour votre accueil à Lyon et votre gentillesse.

Merci à Arthur pour les parties de babyfoot, les nombreuses pauses passées à discuter et un grand merci pour tes conseils concernant ma revue systématique.

Merci à Clothilde de m'avoir fait découvrir Lyon, merci pour ta bonne humeur, les discussions intéressantes, tes conseils, ainsi que pour les nombreuses pauses-café (oui, nous avons aussi travaillé, promis).

A mes amis de jeux de rôles ;

Je tiens tout d'abord à remercier mon premier groupe de jeux de rôle. Merci à Argor/XIII/Elseph Ma-na'Storm/La Grosse Dame/Fukushu, Bonaarkriv Drachdandion/Bjorkus/Ishméa/Jean Marie Thor-mund/Luciole/Selrus, Maxor/Moradin/Elsor, Kathra/Dante et à Raykan/Naldthyda pour ces incroyables aventures toujours aussi intéressantes et riches en émotions. Hâte de les continuer avec vous !

Merci au groupe strasbourgeois : Liliana/Gayrîn/Arthéo/Vilde, Zéphyrion/Roscrandir/Oderril, Ga-laanh/Kaboc/Bernard/Nutyron/Théodore & co, Paléon et Smirnoff/Beel'Zymuth/Alain et à Clarke. Merci de me supporter en tant que MJ, et merci pour ces incroyables moments et situations inattendues !

Table des matières

Liste des Abréviations.....	10
Figures.....	11
Tableaux.....	13
1 Introduction générale	14
2 Définition de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie.....	15
2.1 Pharmacocinétique	15
2.1.1 Absorption.....	15
2.1.2 Distribution	19
2.1.3 Métabolisme.....	20
2.1.4 Excrétion	21
2.2 Pharmacodynamie	24
2.2.1 Modèle Emax	24
2.2.2 Modèle Emax sigmoïde	24
2.2.3 Modèle linéaire	24
2.2.4 Modèle log-linéaire	25
2.3 Modélisation pharmacocinétique	26
2.3.1 PK.....	26
2.3.2 POP-PK.....	29
2.3.3 PBPK.....	38
2.3.4 PK/PD	41
3 Applications des modèles PKPD	46
3.1 Revue bibliographique	46
3.1.1 Objectifs	46
3.1.2 Méthode	46
3.1.3 Résultats	48
3.1.4 Discussion	102

3.1.5	Conclusion	106
4	Conclusion générale.....	107
4.1	Importance des études PKPD dans le développement clinique	107
4.2	Applications cliniques des études PKPD	108
4.3	Intégration de l'Intelligence Artificielle	109
5	Références bibliographiques.....	111
6	Annexes	126

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : ATP-Binding Cassette

AUC : aire sous la courbe

ANC : comptage des neutrophiles absolus

BCRP : breasts cancers resistances proteins

CFU : unité formant colonie

Cl : clairance

ClCr : clairance de la créatinine

CMI : concentration minimal inhibitrice

CRP : protéine C réactive

ESL : eslicarbazepine

EC50 : concentration efficace à 50%

EI : évènement indésirable

Emax : effet maximal

FC : fréquence cardiaque

FMO : flavine mnooxygénases

GMI : indice de galactomannane

Hb : hémoglobine

HCY : homocystéine

IA : intelligence artificielle

IC50 : concentrations inhibitrices médiane

IV : intra-veineuse

MDR : multidrug resistance protein

MRP : multidrug resistance proteins associated

MTX : méthotrexate

OATP : organic anion trasporting polypeptides

OFV : Objective function value

PBPK : pharmacocinétique basée sur la physiologie

PD : pharmacodynamique

PK : pharmacocinétique

PO : per os

PR: polyarthrite rhumatoïde

PRSIMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PQ : pipéraquine

PTA : probabilité d'atteindre la cible

Q : clairance intercompartimentale

SERT : transporteurs de la sérotonine

SC : sous cutané

SLC : solute carriers

TDM : suivi thérapeutique pharmacologique

Vd : volume de distribution

FIGURES

Figure 1 : schéma des 4 paramètres ADME de la PK (2)	15
Figure 2 : profil PK d'un médicament, avec les concentrations en fonction du temps. C _{max} : la concentration maximale, T _{max} : le temps pour atteindre la concentration maximale, AUC : l'aire sous la courbe calculée selon la méthode des trapèzes.	18
Figure 3: Pharmacokinetic profile of : AUC as parameter for total drug exposure, and the main pharmacokinetic description parameters. Figure issue de Cheung et al. (8).....	23
Figure 4 : courbe des concentrations plasmatiques ou sanguines en fonction du temps après une administration d'une dose de médicament par voie IV. L'aire d'un trapèze est calculée selon la méthode suivante : $(t_{i+1}-t_i).(C_i+C_{i+1})/2$. Pour calculer l'AUC de 0 à t _n il faut faire la somme des n-1 trapèzes. Figure issue du cours du Pr Laurent Bourguignon (9).....	26
Figure 5 schéma d'un modèle monocompartimental. V ₁ est le Vd du compartiment central et k ₁₀ la constante d'élimination du compartiment central.	28
Figure 6 : schéma d'un modèle bicompartimental. V ₁ est le Vd du compartiment central, V ₂ le Vd du compartiment périphérique, k ₁₀ la constante d'élimination du compartiment central, k ₁₂ la constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique, k ₂₁ la constante de transfert entre le compartiment périphérique et le compartiment central.	28
Figure 7 : schéma d'un modèle tricompartimental. V ₁ est le Vd du compartiment central, V ₂ le Vd du compartiment périphérique rapide, V ₃ le Vd du compartiment périphérique lent, k ₁₀ la constante d'élimination du compartiment central, k ₁₂ la constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique rapide, k ₂₁ la constante de transfert entre le compartiment périphérique rapide et le compartiment central, k ₁₃ la constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique lent, k ₃₁ la constante de transfert entre le compartiment périphérique lent et le compartiment central.....	29
Figure 8 : schéma de l'analyse de population issu du cours du Dr Emilie Henin (15).....	31
Figure 9 : schéma d'un modèle PBPK de Peng et al, 2021(8)	38
Figure 10 : schéma d'une courbe PK/PD issu de Meibohm et al, 1997 (9)	41
Figure 11 : schéma des 4 modèles de réponse indirecte issu de l'article de Dayneka et al, 1993 (22) ..	44
Figure 12 : flow diagram PRISMA.....	49
Figure 13 : schéma du modèle PK final de la témocilline (Bastos et al, 2018(143))	89

Figure 14 : modèle semi-physiologique décrivant le profil temporel des neutrophiles absolus (ANC) et des thrombocytes (TC) après un traitement par chimiothérapie myélosuppressive, issu de l'article de Zandvliet et al (177).....	101
---	-----

TABLEAUX

Tableau 1 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications dans les études in vitro	50
Tableau 2 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications dans les études sur un modèle animal	58
Tableau 3 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications dans les études cliniques	64
Tableau 4 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications en pratiques cliniques pour l'optimisation des schémas posologiques.....	79
Tableau 5 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications en pratiques cliniques pour l'étude des effets indésirables	93
Tableau 6 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications en pratique clinique pour l'étude des interactions médicamenteuses	98
Tableau 7 : Checklist item PRISMA 2020 (de Page et al(188)).....	126

1 INTRODUCTION GENERALE

Dans le cadre de ce mémoire de thèse d'exercice en pharmacie, l'apport de la modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) dans la prise en charge des traitements médicamenteux a été exploré, en mettant l'accent sur la transition de la théorie à la faisabilité pratique en clinique. Ce travail s'inscrit dans une démarche systématique visant à évaluer et à intégrer les modèles PK/PD dans le développement de traitements plus efficaces et sécurisés.

Le document débute par une définition des concepts de base en pharmacocinétique et pharmacodynamie, en soulignant l'importance de l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'excrétion des médicaments (ADME). Ces concepts fondamentaux sont essentiels pour comprendre comment les médicaments interagissent avec l'organisme et comment ces interactions peuvent être modélisées pour optimiser les traitements. Ensuite, une attention particulière est portée à la modélisation pharmacocinétique, avec des sections dédiées aux modèles PK de population (POP-PK), aux modèles basés sur la physiologie (PBPK) et aux modèles PK/PD. Ces modèles sont étudiés non seulement pour leur capacité à prédire les concentrations plasmatiques en fonction des paramètres individuels, mais aussi pour leur utilisation dans des contextes cliniques variés.

Le cœur de ce mémoire se concentre sur les applications cliniques des modèles PK/PD. Une revue bibliographique systématique a été menée pour identifier et analyser les études utilisant ces modèles dans le cadre du développement préclinique et clinique de médicaments ainsi qu'en pratique clinique. Cette revue inclut des modèles PK/PD appliqués à différentes classes de médicaments, telles que les antibiotiques, les antiviraux, les anticancéreux et les immunosuppresseurs, entre autres. Les résultats de cette revue sont discutés en détail pour chaque classe thérapeutique incluse dans la revue. Enfin, une discussion approfondie est menée pour évaluer les implications de ces modèles PK/PD en recherche et en pratique clinique, suivie d'une conclusion générale qui réaffirme l'importance de ces outils pour améliorer la personnalisation des traitements médicamenteux. Cette section aborde également les perspectives futures, notamment l'intégration de l'intelligence artificielle dans la modélisation PK/PD.

2 DEFINITION DE LA PHARMACOCINETIQUE ET DE LA PHARMACODYNAMIE

2.1 PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique (PK) est l'étude de la manière dont l'organisme interagit avec les substances administrées pendant toute la durée de l'exposition. Les quatre principales phases généralement examinées dans ce domaine sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) (1,2)

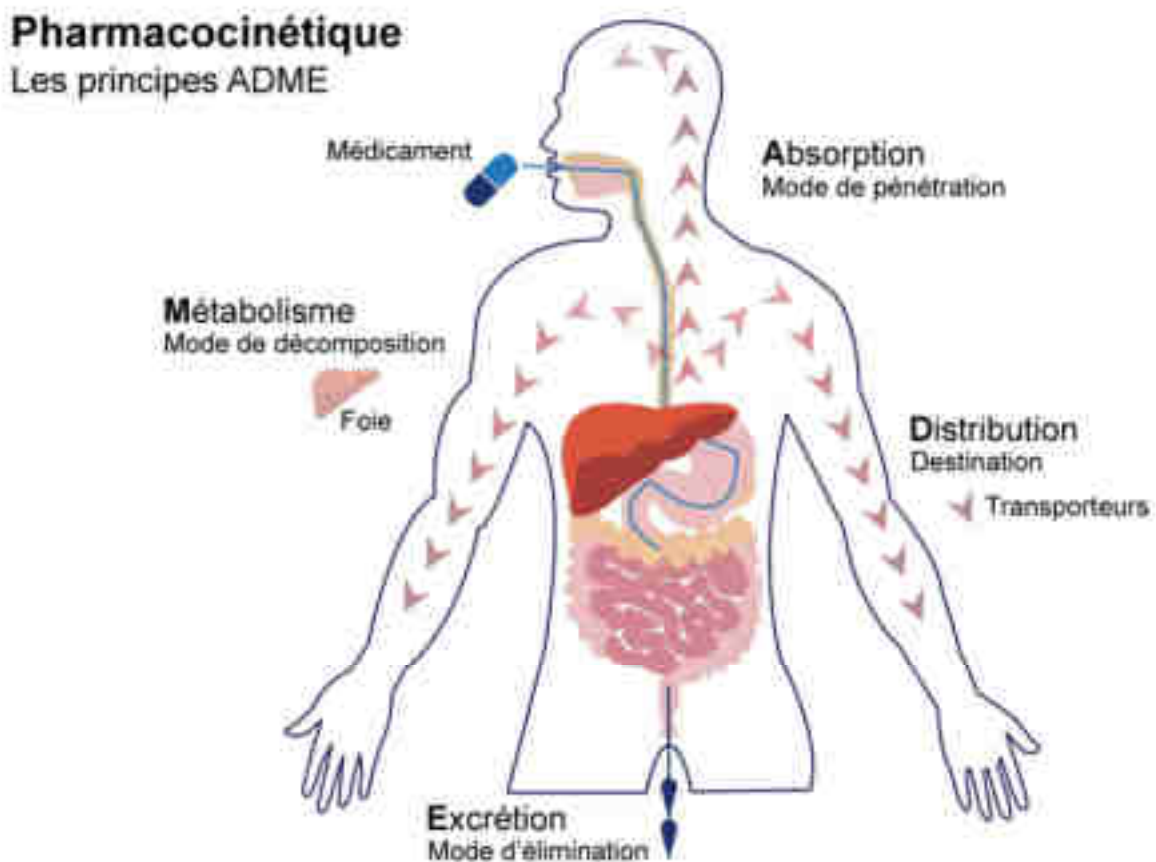


Figure 1 : schéma des 4 paramètres ADME de la PK (2)

2.1.1 Absorption

L'absorption du médicament correspond à l'entrée de la substance active inchangée dans l'organisme jusqu'à son arrivée dans la circulation générale, après administration extravasculaire. Il est généralement considéré que l'absorption se divise en deux étapes : la résorption et les effets de premier passage. La résorption est définie par « le passage du médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration » et les effets de premier passage correspondent à la métabolisation du principe actif par

les enzymes cellulaires des organes le principe actif rencontre pour la première fois lors de son passage dans la circulation du sang (principalement, intestin,, foie, poumon)

2.1.1.1 Résorption

Le principe actif devra franchir différentes barrières physiologiques qui varient en fonction de la voie d'administration du médicament, pouvant par exemple être l'intestin en cas d'administration orale, la peau en cas d'administration cutanée, ou les poumons en cas d'inhalation du médicament, etc... Cependant, afin de franchir les membranes, le médicament doit d'abord être mis en solution. Cela correspond à une étape majeure de la libération qui s'effectue avant la phase d'absorption. Particulièrement pour les médicaments administrés par voie orale, la libération s'effectue par désagrégation, désintégration et dissolution de la forme solide de la molécule en une forme résorbable par l'organisme (3).

Par voie extravasculaire, après dissolution, un principe actif va donc traverser plusieurs membranes cellulaires semi-perméables avant d'atteindre la circulation systémique contrairement à la voie intra-veineuse (IV). Les membranes cellulaires sont des barrières biologiques qui interdisent sélectivement le passage des molécules de médicaments. Les membranes sont essentiellement composées d'une matrice lipidoprotéique, qui conditionne les caractéristiques de perméabilité membranaire. Les substances actives peuvent traverser les membranes cellulaires, notamment les membranes de la paroi intestinale pour les administrations par voie orale dont les pH des milieux qu'il rencontre (de 5-6 dans le duodénum à 7-8 dans l'iléon) peuvent impacter l'ionisation du principe actif qui conditionne sa résorption par diffusion passive

Par voie orale la résorption peut s'effectuer de plusieurs manières différentes : diffusion passive, transport actif, diffusion facilitée ou par canal ionique (4). Les caractéristiques physicochimiques vont influencer la perméabilité par diffusion passive du principe actif (hydrosolubilité, lipophilie, état d'ionisation, taille des molécules). Seule la forme non ionisée et lipophile traverse les membranes par ce mécanisme. Cependant, il existe des transporteurs sur ces membranes qui vont permettre au principe actif sous forme ionisée de traverser également ces membranes par les autres mécanismes (diffusion facilitée, transport actif) (REF). Les transporteurs actifs sont des protéines membranaires spécialisées qui utilisent de l'énergie, souvent sous forme d'ATP, pour déplacer des substances (ions, molécules, médicaments) à travers les membranes cellulaires, généralement contre un gradient de concentration. Parmi les transporteurs actifs, on retrouve notamment la famille de transporteurs ABC (ATP-Binding Cassette.), Les transporteurs ABC les plus courants sont la glycoprotéine-P (P-gp) ou MDR (multidrug resistance protein), les MRP (multidrug resistance proteins associated) et les BCRP (breast cancer resistance proteins). Ces transporteurs ABC en général situés sur la membrane apicale des cellules intestinales, contribuent à diminuer l'absorption des principes actifs substrats de ces transporteurs en faisant ressortir la molécule dans la lumière intestinale et, en diminuant le passage dans la circulation générale. Tandis que pour la

diffusion facilitée, on retrouve la famille des transporteurs SLC (solute carriers) et notamment les transporteurs OATP (organic anion transporting polypeptides)

2.1.1.2 Effets de premier passage

Lors d'une administration par voie orale, un phénomène de métabolisation appelé effet de premier passage survient avant que la substance active n'atteigne la circulation systémique. Cela correspond à la métabolisation du médicament lors de son premier passage au niveau de l'intestin, le foie et les poumons par les bactéries intestinales et les enzymes, ce qui contribue à la réduction de la biodisponibilité (1).

Le paramètre PK principal correspondant à la phase d'absorption est la biodisponibilité, qui se définit comme la fraction de dose de médicament administré qui arrive dans la circulation sanguine (F) et la vitesse avec laquelle se réalise ce phénomène. La biodisponibilité en terme quantitatif représente la fraction du médicament initialement administré arrivant dans la circulation systémique sous forme inchangée qui dépend des caractéristiques de l'absorption (propriétés physico-chimiques de la substance et mode d'administration) ainsi que des effets de premier passage. Elle est incomplète pour toutes les voies d'administrations à l'exception de l'administration intra-veineuse (IV), où elle est de 100% car il n'y pas de phénomène d'absorption. Elle peut se calculer en comparant les aires sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps, par la voie d'administration choisie extravasculaire par rapport à celle obtenue par voie IV.

L'équation 1 décrit cette relation

$$F = \frac{D_{IV} \times AUC_x}{D_x \times AUC_{IV}} \quad \text{équation 1}$$

F : la biodisponibilité, D_{IV} , la dose du médicament administré par voie IV, AUC_x : l'AUC du médicament choisi administré par voie extravasculaire, D_x la dose du médicament choisi administré par voie extravasculaire, AUC_{IV} : l'AUC du médicament administré par voie IV

En termes de vitesse, les caractéristiques de la biodisponibilité sont représentées par C_{max} et T_{max} qui sont les coordonnées du point maximal de concentration lors de la représentation de l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps (lorsque les vitesses d'absorption sont équivalentes aux vitesses d'élimination). Ces paramètres sont illustrés sur la figure 2.

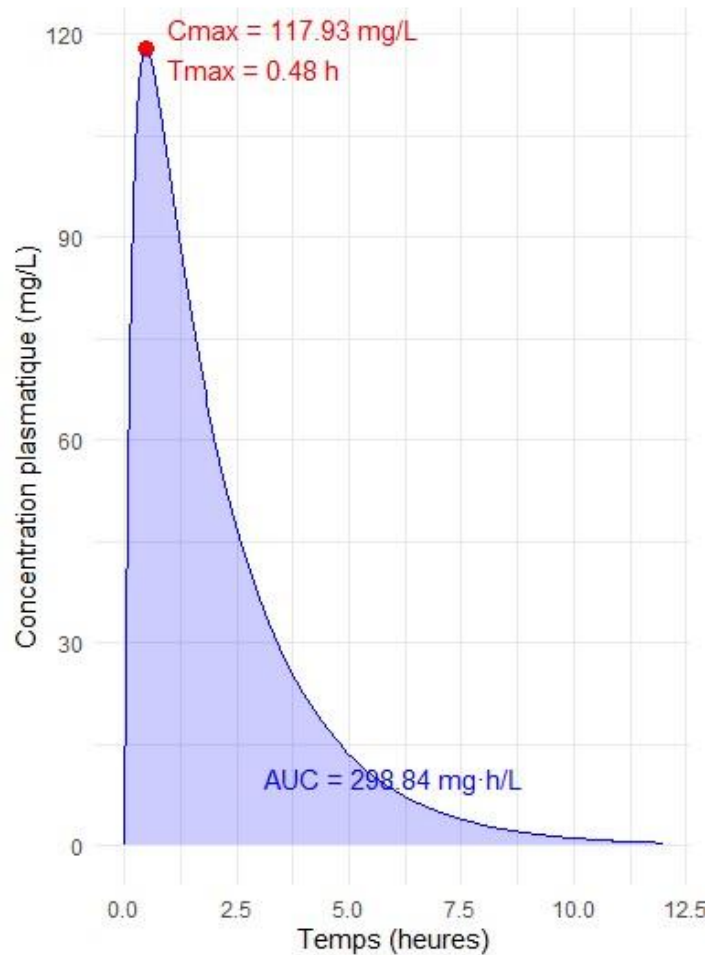


Figure 2 : profil PK d'un médicament, avec les concentrations en fonction du temps. C_{max} : la concentration maximale, T_{max} : le temps pour atteindre la concentration maximale, AUC : l'aire sous la courbe calculée selon la méthode des trapèzes.

2.1.2 Distribution

La phase de distribution fait référence au passage du médicament du sang aux tissus, ou des tissus au sang, et aux taux de médicament dans les différents tissus. Une fois absorbés, la plupart des médicaments ne sont pas distribués uniformément dans l'organisme. Les médicaments hydrosolubles se concentrent préférentiellement dans la circulation sanguine et l'espace interstitiel. Les médicaments liposolubles se concentrent préférentiellement dans le tissu adipeux (1)

La distribution est le processus par lequel un médicament, après avoir été absorbé dans la circulation sanguine, se répartit dans les différents tissus et organes du corps. Cette étape détermine la concentration du médicament dans les tissus cibles et donc son efficacité thérapeutique. Plusieurs facteurs peuvent l'influencer (1).

2.1.2.1 Liaisons aux protéines plasmatiques

De nombreux médicaments se lient aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine mais également à d'autres protéines plasmatiques comme l'alpha-1-glycoprotéine acide, les lipoprotéines ou les globulines par exemple. Seule la fraction libre (non liée) du médicament est active et peut traverser les membranes cellulaires. L'affinité des principes actifs à ces protéines est importante. En général, les principes actifs acides faibles sont liés avec une forte affinité à l'albumine contrairement aux bases faibles qui se fixent principalement à l'alpha-1-glycoprotéine acide et un peu à l'albumine avec une faible affinité.

2.1.2.2 Solubilité du médicament

Les médicaments lipophiles (solubles dans les graisses) peuvent facilement traverser les membranes cellulaires et se distribuent largement dans les tissus lipidiques. Les médicaments hydrophiles (solubles dans l'eau) se distribuent principalement dans la circulation systémique et les liquides extra-cellulaires.

2.1.2.3 Volume apparent de distribution tissulaire (Vd)

Le Vd représente une mesure essentielle pour caractériser la diffusion d'un médicament à travers le corps. La valeur de ce Vd est calculée en divisant la quantité totale de médicament présente dans l'organisme par sa concentration plasmatique à l'état d'équilibre. Le concept repose sur l'idée que l'organisme peut être envisagé comme un ensemble de compartiments théoriques (tels que l'espace extracellulaire, intracellulaire, et le plasma), chacun contribuant à la distribution du médicament. Ainsi, le volume de distribution fournit une estimation du volume fictif nécessaire pour que la totalité du médicament dans le corps atteigne la même concentration que celle observée dans le plasma, offrant une perspective sur la manière dont un médicament se répartit entre ces différents compartiments (3).

2.1.3 Métabolisme

Le métabolisme est la transformation enzymatique d'un principe actif en un ou plusieurs composés pharmacologiquement actifs, inactifs ou toxiques. Le foie est le principal site de métabolisation de l'organisme, avec une forte concentration d'enzymes, notamment les cytochromes P450 (réactions de phase I) et les transférases (phase II) dont l'UDP-glucuronosyl-transférases est la plus importante), ces principales enzymes étant impliquées dans le métabolisme des médicaments. Toutefois, les médicaments peuvent également être métabolisés dans d'autres sites de l'organisme, tels que l'intestin, les poumons, la peau ou les reins et être métabolisés par d'autres enzymes comme les FMO (flavine monooxygénases)(5). Ce processus peut rendre le médicament plus hydrosoluble et ainsi faciliter son excrétion(4).

Le métabolisme des médicaments est souvent divisé en deux phases principales : la phase I et la phase II et nécessite des cofacteurs spécifiques.

2.1.3.1 Phase I : Réactions de fonctionnalisation

Les réactions de phase I introduisent ou exposent des groupes fonctionnels polaires dans le principe actif. Ces réactions sont principalement catalysées par des enzymes du cytochrome P450 (CYP) pour les réactions d'oxydation et de réduction et par des hydrolases pour les réactions d'hydrolyse (1,4,6).

La famille des enzymes cytochrome P450 (CYP450) est un vaste groupe de d'hémoprotéines présentes dans de nombreux organismes, y compris les humains. Ces enzymes jouent un rôle crucial dans le métabolisme des médicaments, des toxines, et des substances endogènes. Trois familles principales contribuent au métabolisme des médicaments (CYP1, CYP2 et CYP3) ainsi que de nombreux isoformes comme le 3A4, le 2D6 et le 2C19 par exemple(5). Le CYP3A4 métabolise plus de la moitié des médicaments chimiques actuels(5).

Oxydation :

L'oxydation est la réaction la plus courante de la phase I et est souvent médiée par les enzymes du CYP450 et le cofacteur NADPH. Elle va résulter par la perte d'un électron par la molécule oxydée. Par exemple, l'hydroxylation des composés aromatiques et aliphatiques.

Réduction :

La réduction ajoute des électrons à la molécule, souvent dans des conditions de faible teneur en oxygène. Les nitrogroupes et les carbonyles sont des cibles courantes.

Hydrolyse :

Les estérases et les amidases clivent les liaisons ester et amide pour produire des alcools, des acides et des amines.

2.1.3.2 Phase II : Réactions de conjugaison

Les réactions de phase II impliquent la conjugaison du principe actif ou de ses métabolites de phase I avec des molécules endogènes pour former des composés plus hydrophiles. Ces réactions augmentent la solubilité dans l'eau et facilitent l'excrétion du médicament. Les principaux types de réactions de phase II incluent (1,4,6) :

Glucuronidation :

Catalysée par les enzymes UDP-glucuronosyltransférases (UGT) et son cofacteur UDP, elle conjugue l'acide glucuronique avec les groupes hydroxyle, carboxyle, amine et sulfhydryle des médicaments.

Sulfatation :

Les sulfotransférases (SULT) ajoutent un groupe sulfate aux groupes hydroxyle et amine à l'aide de leur cofacteur PAPS.

Acétylation :

Les N-acétyltransférases (NAT) transfèrent un groupe acétyle aux amines à l'aide du cofacteur acétyl-CoA.

Conjugaison au glutathion :

Les glutathion-S-transférases (GST) conjuguent le glutathion (cofacteur) aux électrophiles réactifs.

Méthylation :

Les méthyltransférases ajoutent un groupe méthyle aux amines, hydroxyles et thiols à l'aide du cofacteur SAM.

2.1.4 Excrétion

La dernière étape du devenir d'un médicament est son élimination de l'organisme, ou excrétion. Le processus d'excrétion concerne à la fois le médicament inchangé et ses métabolites. Toute altération du fonctionnement de l'organe responsable de l'élimination entraîne une diminution de l'élimination et un risque d'accumulation. Les médicaments et leurs métabolites sont éliminés principalement par les voies rénales et biliaires mais ils peuvent également être éliminés par voie pulmonaire ou par la sueur (1).

2.1.4.1 Excrétion rénale

Les reins sont les principaux organes responsables de l'excrétion des médicaments hydrosolubles et de leurs métabolites. Le processus d'excrétion rénale peut être divisé en trois étapes principales :

Filtration glomérulaire

Le sang entre dans les glomérules des reins, où l'eau et les petites molécules, y compris les médicaments non liés aux protéines plasmatiques, sont filtrées dans le filtrat glomérulaire. Cette filtration dépend de la taille des molécules. Le glomérule laisse passer toutes les substances dont le poids moléculaire est < 65000 Da. Les grosses molécules comme les protéines ne peuvent être éliminées par filtration glomérulaire, ce qui empêche donc l'albumine d'être filtrée et par conséquent seule la fraction libre des médicaments peut être filtrée.

Réabsorption tubulaire

Certains médicaments peuvent être réabsorbés dans le sang depuis le filtrat tubulaire par diffusion passive. La réabsorption dépend de la solubilité du médicament et du pH de l'urine. Elle est de moindre importance (7).

Sécrétion tubulaire

Les cellules des tubules rénaux au niveau du tube contourné proximal sécrètent activement certains médicaments et métabolites du sang vers le filtrat tubulaire. Ce processus utilise des transporteurs actifs d'anions et de cations et il est saturable. (7)

Les paramètres PK de cette phase d'élimination sont la clairance et la demi-vie d'élimination

La clairance correspond au volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps, elle est exprimée en L/h habituellement. La clairance représente donc la capacité de l'organisme (principalement les reins et le foie) à éliminer le médicament. Elle représente la vitesse d'élimination du composé par rapport à la concentration dans l'organe ou la circulation du sang

(Cl systémique= vitesse d'élimination / Cplasmatique).

Cette clairance systémique est la somme des clairances des organes correspondant aux émonctoires habituels (Rein et foie) par la propriété d'additivité des clairances : $Cl = Cl_R + Cl_H$

Elle peut être calculée de plusieurs manières

Elle peut être calculée par rapport à l'exposition moyenne du principe actif dans la circulation systémique (AUC) calculée à partir de la courbe d'évolution des concentrations plasmatiques au cours du temps après une administration IV ($Cl = \text{Dose} / \text{AUC}$) (8)

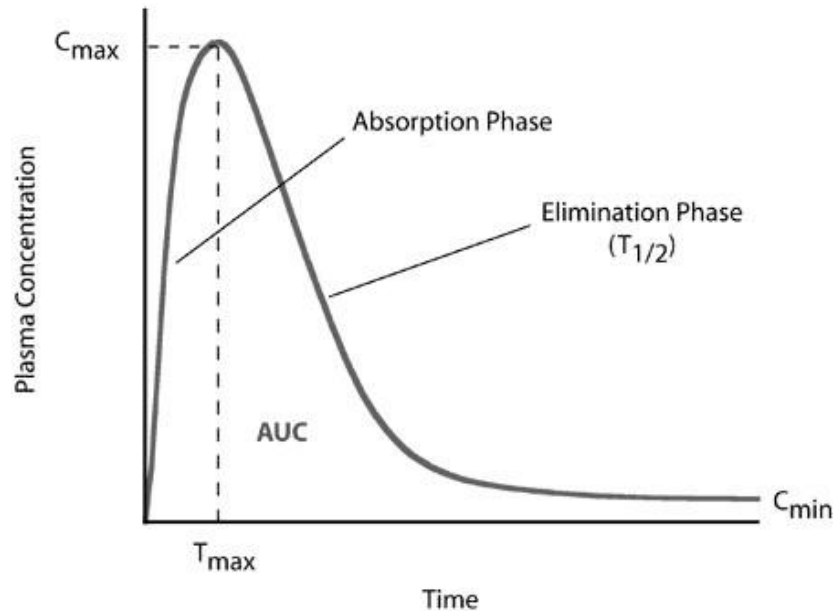


Figure 3: Pharmacokinetic profile of : AUC as parameter for total drug exposure, and the main pharmacokinetic description parameters. Figure issue de Cheung et al. (8)

Elle peut aussi être calculée à partir du Vd selon, l'équation ci-dessous:

$$Cl_{tot} = Vd \cdot ke \quad \text{équation 2}$$

Cl_{tot} : la clairance totale d'élimination (L/h), Vd le volume de distribution (L), ke : la constante d'élimination (h^{-1})

La demi-vie d'élimination correspond au temps nécessaire pour la concentration plasmatique d'un médicament diminue de moitié au cours de la phase d'élimination (exprimé en heures ou en minutes habituellement) et peut se calculer selon l'équation ci-dessous :

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{ke} \quad \text{équation 3}$$

$T_{1/2}$: la demi-vie d'élimination (h), ke la constante d'élimination (h^{-1})

Ce paramètre est un paramètre hybride qui tient compte à la fois de la distribution et de l'élimination

$$(T1/2 = \ln 2 \times Vd / Cl)$$

2.2 PHARMACODYNAMIE

La pharmacodynamie quant à elle, étudie l'effet du principe actif sur l'organisme, l'efficacité du médicament en analysant les interactions avec sa cible et sa toxicité sur l'organisme. A ce titre, les variables pharmacodynamiques étudiées sont multiples et dépendent de l'action du médicament et de la pathologie auxquelles on s'intéresse(7).

La pharmacodynamie peut être caractérisée par différents modèles tels que le modèle linéaire, log-linéaire, Emax ou Emax sigmoïde (6). L'exposition au médicament est représentée par la concentration plasmatique du médicament.

2.2.1 Modèle Emax

Lorsqu'il n'y a qu'un seul site de fixation par récepteur on obtient l'équation suivante (6,9)

$$E = \frac{E_{max} \times C}{EC_{50} + C} \quad \text{équation 4}$$

E est l'effet, Emax est l'effet maximal engendré par le médicament, EC50 est l'exposition causant 50% de l'effet maximal et C la concentration plasmatique.

2.2.2 Modèle Emax sigmoïde

Le modèle pharmacodynamique le plus communément utilisé est le modèle sigmoïde à effet maximal (modèle Emax sigmoïde)(6,9).

Le modèle Emax sigmoïde est présenté dans l'équation suivante :

$$E = \frac{E_{max} \cdot C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma} \quad \text{équation 5}$$

E est l'effet, Emax est l'effet maximal engendré par le médicament, EC50 est l'exposition causant 50% de l'effet maximal, γ est le coefficient de Hill, représentant le nombre de sites de fixation présents à la surface du récepteur cible et C la concentration.

2.2.3 Modèle linéaire

L'effet d'un médicament peut être décrit par un modèle linéaire lorsque l'effet est proportionnel à l'exposition au médicament (6,9). Cette situation se produit lorsque l'exposition au médicament est très faible

par rapport à l'EC50, et ainsi, le facteur de proportionnalité (S) est approximativement égal à Emax / EC50.

$$E = S \times C \quad \text{équation 6}$$

E est l'effet, S la pente et C la concentration

2.2.4 Modèle log-linéaire

L'effet d'un médicament peut également être décrit par un modèle log-linéaire lorsque l'effet est proportionnel au logarithme de l'exposition au médicament (6,9). Le modèle log-linéaire peut être considéré comme la partie du modèle Emax correspondant à l'intervalle de 20-80% de l'effet du médicament. Dans ce cas de figure, l'effet E et le log de la concentration suivent une relation linéaire.

$$E = S \times \text{Log}(C) \quad \text{équation 7}$$

E est l'effet, S la pente et C la concentration

Le modèle choisi sera celui qui correspond le mieux au mécanisme d'action du médicament, cependant la plupart du temps ce sont les modèles Emax et Emax sigmoïde qui sont choisis car ils représentent mieux la pharmacodynamie des médicaments (qui est rarement linéaire).

2.3 MODELISATION PHARMACOCINETIQUE

2.3.1 PK

La PK permet de relier la dose de médicament administrée aux concentrations plasmatiques atteintes en fonction du temps, ou à une exposition (AUC).

2.3.1.1 Approches compartimentales et non compartimentales

2.3.1.1.1 Approche non compartimentale

Cette méthode consiste à analyser chaque patient séparément, et à calculer des paramètres PK individuels grâce à des formules mathématiques en lien direct avec les concentrations plasmatiques ou sanguines

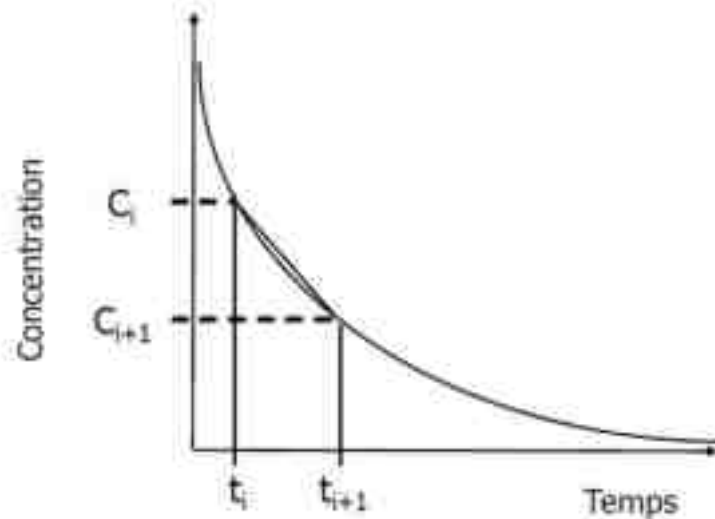


Figure 4 : courbe des concentrations plasmatiques ou sanguines en fonction du temps après une administration d'une dose de médicament par voie IV. L'aire d'un trapèze est calculée selon la méthode suivante : $(t_{i+1} - t_i) \cdot (C_i + C_{i+1}) / 2$. Pour calculer l'AUC de 0 à t_n il faut faire la somme des $n-1$ trapèzes. Figure issue du cours du Pr Laurent Bourguignon (9)

observées. On peut notamment citer la méthode des trapèzes qui permet de calculer l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps (*figure3*) (10).

Pour pouvoir effectuer une analyse non compartimentale, il est nécessaire de disposer d'un nombre important de prélèvements par individu. Les mêmes calculs sont répétés pour chaque individu et on peut ensuite en déduire des paramètres de population en calculant la moyenne et l'écart-type sur l'ensemble des individus étudiés. Cette méthode d'analyse est appelée approche en deux étapes et est couramment utilisée, par exemple dans les études de bioéquivalence. Néanmoins, comme il n'est pas possible de prendre en compte l'erreur réalisée sur l'estimation des paramètres PK individuels, la variabilité interindividuelle obtenue est souvent surestimée.

2.3.1.1.2 Approche compartimentale

La seconde approche possible pour l'analyse de données pharmacocinétiques est l'analyse compartimentale. Dans ce cas, on s'intéresse à la description des variations de concentrations grâce à une approche de modélisation mathématique par un système d'équations différentielles. Selon le système étudié, les données peuvent être décrites par un ou plusieurs compartiments. Un compartiment correspond à un volume fictif dans lequel le médicament se distribue de manière homogène. Chaque compartiment est associé à une équation différentielle décrivant la variation de concentration dans ce compartiment à partir des paramètres PK.

Le compartiment central correspond généralement au plasma mais aussi aux tissus périphériques ayant les mêmes propriétés que le plasma vis-à-vis du médicament testé. Par ailleurs, il est à noter que les concentrations du médicament sont mesurées le plus souvent au niveau plasmatique, le plasma étant le liquide biologique (avec l'urine) le plus facilement accessible en expérimentation notamment humaine. En conséquence, le volume de distribution du compartiment central observé ne reflète pas forcément le volume plasmatique réel. D'autant plus qu'une fixation importante du médicament aux protéines plasmatiques augmenterait fortement ce volume apparent de distribution. Cela étant vrai aussi pour les compartiments périphériques.

Des échanges ou transferts de médicament se font entre les différents compartiments. Ces transferts peuvent être réversibles ou irréversibles (élimination vers le compartiment extérieur). Ils obéissent habituellement à des cinétiques d'ordre 1 (c'est-à-dire que la vitesse de transfert (dQ/dt) est proportionnelle à chaque instant à la quantité (Q) du médicament présente dans le compartiment en amont). Les modèles PK incluant ce type de cinétique sont dits linéaires.

Parmi les modèles cinétiques, on trouve le modèle monocompartimental, dans lequel le corps humain est considéré comme un compartiment central unique, et le médicament est supposé être distribué de manière homogène et rapide dans tous les tissus (illustré sur la figure 4). Il est considéré comme le modèle cinétique le plus simple, car il ne suppose pas que l'organisme est composé de plusieurs tissus et organes qui doivent être traités comme des compartiments distincts.

Equation 8 :

$$\frac{dA_1}{dt} = -k_{10} \cdot A_1$$



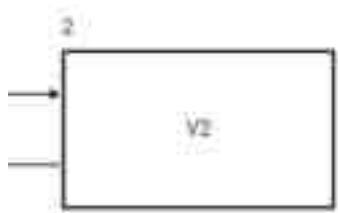
Figure 5 schéma d'un modèle monocompartimental. $V1$ est le Vd du compartiment central et k_{10} la constante d'élimination du compartiment central.

De ce fait,

les modèles multicompartimentaux permettent d'incorporer deux ou plusieurs compartiments en plus du compartiment central (plasma). Ce modèle est basé sur la capacité du médicament à se distribuer rapidement ou lentement dans certains tissus ; ainsi, la description cinétique est plus appropriée lorsqu'on inclut un ou plusieurs compartiments dits périphériques. Les modèles bicompartimentaux et tricompartimentaux (illustrés sur les figures 5 et 6 respectivement) sont les plus utilisés car de nombreux médicaments suivent ces cinétiques. Les modèles tricompartimentaux sont composés d'un compartiment central et de deux compartiments périphériques, représentant 2 groupes d'organes différents qui s'équilibrent rapidement ($V2$) ou lentement ($V3$)(11).

Equation 9 :

$$\frac{dA_1}{dt} = -(k_{12} + k_{10}) \cdot A_1 + k_{21} \cdot A_2$$



Equation 10 :

$$\frac{dA_2}{dt} = k_{12} \cdot A_1 - k_{21} \cdot A_2$$

Figure 6 : schéma d'un modèle bicompartimental. $V1$ est le Vd du compartiment central, $V2$ le Vd du compartiment périphérique, k_{10} la constante d'élimination du compartiment central, k_{12} la constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique, k_{21} la constante de transfert entre le compartiment périphérique et le compartiment central.

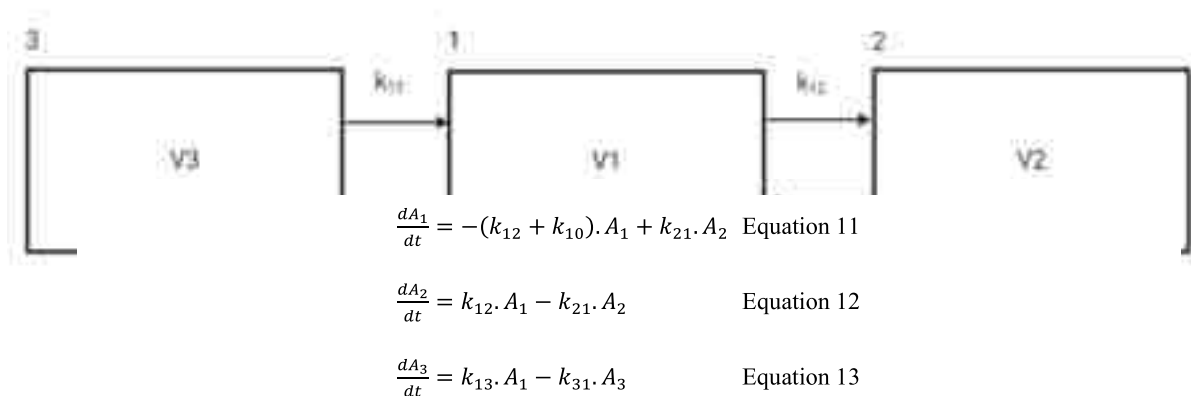


Figure 7 : schéma d'un modèle tricompartimental. $V1$ est le Vd du compartiment central, $V2$ le Vd du compartiment périphérique rapide, $V3$ le Vd du compartiment périphérique lent, k_{10} la constante d'élimination du compartiment central, k_{12} la constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique rapide, k_{21} la constante de transfert entre le compartiment périphérique rapide et le compartiment central, k_{13} la constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique lent, k_{31} la constante de transfert entre le compartiment périphérique lent et le compartiment central.

2.3.2 POP-PK

L'approche de population, introduite par Sheiner et al en 1972 (2), repose sur une analyse compartimentale, avec certaines spécificités concernant l'estimation des paramètres PK. Le principe de l'approche de population est de considérer l'ensemble des individus d'une même population simultanément. Les paramètres PK sont décrits par des distributions statistiques et on considère que chaque individu correspond à une réalisation de ces distributions. Ce type de modèle mathématique est appelé « modèle à effets mixtes » Cette méthode présente plusieurs avantages notables. En raison de l'analyse simultanée de l'ensemble des données, elle permet d'intégrer des individus avec un nombre limité d'observations (données éparses). Cet aspect est particulièrement bénéfique dans certaines populations où la collecte d'un grand nombre d'échantillons sanguins est restreinte pour des raisons éthiques ou pratiques, comme chez les patients pédiatriques, gériatriques, ou ceux en état critique.

La modélisation PK de population permet d'identifier les variabilités interindividuelles et intra-individuelles qui ont une incidence sur la pharmacocinétique du médicament au sein d'une population, et ainsi, d'expliquer au moyen de covariables, telles que l'âge, le poids, le genre, ou encore l'origine ethnique,

pourquoi l'administration d'une même dose ne permet pas toujours d'atteindre les mêmes concentrations (ou exposition) en fonction des patients ou des occasions. En effet, les paramètres pharmacocinétiques peuvent varier d'un individu à l'autre (variabilité interindividuelle), notamment en fonction des caractéristiques démographiques, physiques ou physiologiques propres aux patients. Par exemple, le poids peut avoir un impact sur le volume de distribution d'un médicament, une mutation génétique peut altérer le fonctionnement d'une enzyme impliquée dans son métabolisme, ou encore une insuffisance rénale peut modifier l'élimination d'un médicament principalement excrété dans les urines(12).

Les paramètres PK peuvent également évoluer chez un même individu au cours du temps (variabilité intra-individuelle) et varier d'une administration à l'autre. Par exemple la prise d'un médicament avec ou sans nourriture peut influencer son absorption et la prise de co-médication peut modifier son métabolisme (12).

L'approche de population nécessite néanmoins d'avoir un nombre suffisant d'individus à analyser (de l'ordre de 20 à 30 au minimum) afin de pouvoir obtenir des estimations correctes des paramètres modélisés. Il est à noter qu'il est également possible de mettre en œuvre l'approche de population sans employer les modèles à effets mixtes, qui reposent notamment sur des hypothèses statistiques de normalité, mais en utilisant des modèles non paramétriques qui permettent de s'affranchir de ces dernières.

Les modèles non paramétriques sont utilisés pour estimer la distribution des paramètres pharmacocinétiques (comme la clairance, le volume de distribution, etc.) dans une population sans faire d'hypothèses préalables sur la forme de la distribution (par exemple, normale ou log-normale), elle peut donc être asymétrique ou multimodale. Contrairement aux modèles paramétriques, qui supposent que les paramètres suivent une distribution spécifique (comme la moyenne et l'écart type dans une distribution normale). La distribution des paramètres est discrète et non continue. Les modèles non paramétriques permettent donc une plus grande flexibilité cependant ils ne prennent pas en compte l'incertitude autour des points de supports et les simulations sont peu réaliste si ces points de supports sont peu nombreux.

2.3.2.1 Modèle non linéaire à effets mixtes

L'analyse de données PK et PD par approche de population repose sur un type de modèle mathématique appelé « modèle à effets mixtes ». La relation entre la variable dépendante (e.g. la concentration) et les variables indépendantes ainsi que les paramètres est non linéaire (13,14). Ces modèles sont dits à effets mixtes car ils se caractérisent par deux types d'effets (15) :

- Les effets fixes : ce sont les paramètres de population, ils ne varient pas d'un individu à un autre
- Les effets aléatoires : il s'agit des paramètres qui varient entre les individus et qui permettent de décrire les différentes sources de variabilité

Le processus d'estimation consiste à estimer les paramètres de population et leur distribution statistique, puis à en déduire les paramètres individuels issus de ces distributions. Comme le montre la Figure 7, les données de tous les individus sont analysées simultanément afin de déterminer le profil pharmacocinétique de population et la variabilité interindividuelle. Ensuite, les paramètres PK individuels sont déterminés, ce qui permet de reconstruire les profils PK individuels (14).

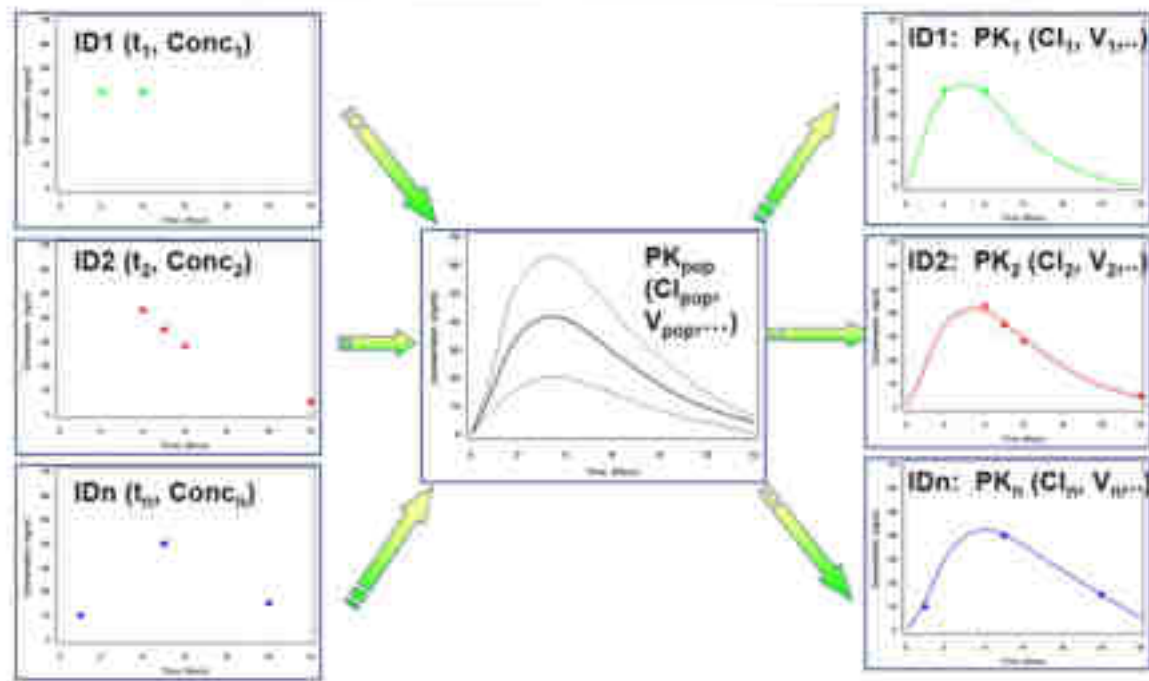


Figure 8 : schéma de l'analyse de population issu du cours du Dr Emilie Henin (15)

L'ensemble des individus (ID1..n, chaque couleur représentant un individu différent) et leur données, situées à gauche (valeur de concentration en fonction du temps) sont analysées de façon simultanée pour estimer la valeur de population pour chaque paramètre fixe (Cl_{pop} , V_{pop}) et pour prédire la variabilité interindividuelle autour de cette valeur moyenne dans la population, située au centre de la figure. Les paramètres individuels sont ensuite calculés, ce qui permet de déterminer le profil pharmacocinétique de chaque individu (sur la partie droite de la figure).

Un modèle non linéaire à effets mixtes peut être décomposé en deux parties : le modèle de structure et le modèle statistique. Pour conduire une analyse de population, on utilise un logiciel spécialisé comme NONMEM® (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) ou Monolix® (2024R1, Lixoft SAS, a Simulations Plus company).

2.3.2.1.1 Modèle de structure

Le modèle structural se réfère aux équations mathématiques utilisées pour décrire le processus biologique que l'on souhaite modéliser. Dans le cadre d'un modèle pharmacocinétique (PK) classique, cela concerne la relation entre la concentration plasmatique du médicament au cours du temps, en fonction de la dose administrée et des paramètres PK. Ce modèle est représenté par un ensemble de

compartiments interconnectés, avec des transferts de substance entre ces différents compartiments. Chaque compartiment (k) est décrit par une équation différentielle, qui exprime le bilan des entrées et des sorties du médicament pour chaque intervalle de temps (13) (cf équation 6 ci-dessous).

$$\frac{dA_k(t)}{dt} = \text{Sommes des entrées dans } k - \text{Somme des sorties dans } k \quad \text{équation 14}$$

On obtient $A_k(t)$, la quantité de médicament présente dans le compartiment k à l'instant t , par intégration de cette équation. La concentration est ensuite obtenue en divisant la quantité par le volume du compartiment comme suit:

$$C_k(t) = \frac{A_k(t)}{V_k} \quad \text{équation 15}$$

avec V_k le volume du compartiment k

2.3.2.1.2 Modèle statistique

Variabilité interindividuelle

Dans un modèle non-linéaire à effets mixtes, un paramètre PK individuel θ_i est obtenu à partir du paramètre moyen dans la population θ_{pop} (appelé valeur typique) et d'un écart η_i (13) :

$$\theta_i = \theta_{pop} + \eta_i \quad \text{équation 16}$$

η_i : une variable aléatoire suivant une loi normale centrée sur 0 et de variance ω^2 , ω : l'écart type du paramètre pharmacocinétique.

On transforme généralement cette valeur en coefficient de variation (CV) :

$$CV(\%) = \sqrt{\omega^2} \times 100 \quad \text{équation 17}$$

Il est possible d'estimer la variabilité interindividuelle pour un ou plusieurs paramètres P du modèle. Dans ce contexte, les valeurs individuelles de η_{Pi} sont supposées suivre une distribution normale centrée sur zéro, avec une matrice de variance-covariance notée Ω . (13)

En pharmacocinétique, les paramètres estimés étant toujours positifs, il est donc préférable d'utiliser une échelle log-normale, ce qui est rendu possible par la transformation suivante :

$$\theta_i = \theta_{pop} \cdot e^{\eta_i} \quad \text{équation 18}$$

Cette transformation assure une valeur de θ_i positive quelle que soit la valeur de η_i . Sur cette échelle, le coefficient de variation est calculé par l'équation 11

$$CV(\%) = \sqrt{e^{\omega^2} - 1} \times 100 \quad \text{équation 19}$$

Pour de faibles valeurs de ω^2 , la valeur $e^{\omega^2}-1$ est proche de ω^2 , elle peut donc dans ce cas être approximée à la première. (13)

Variabilité intra-individuelle

En plus de la variabilité interindividuelle, une autre source de variabilité peut influencer les paramètres pharmacocinétiques : la variabilité intra-individuelle, également appelée variabilité inter-occasion. Contrairement à la variabilité interindividuelle, qui reflète les différences entre les individus, la variabilité intra-individuelle se manifeste chez un même individu à différentes occasions. En effet, l'état d'une personne peut évoluer au fil du temps, et de nombreux facteurs peuvent changer entre différentes périodes de traitement. Par exemple, une altération de la fonction rénale ou une variation du poids peuvent survenir. De même, pour un médicament administré par voie orale, la pharmacocinétique peut différer selon qu'il est pris à jeun ou au cours d'un repas. Les sources de cette variabilité sont nombreuses. Lorsqu'on dispose de données recueillies à différentes occasions de traitement, il est possible de modéliser ce niveau supplémentaire de variabilité.(13).

Variabilité résiduelle

La variabilité résiduelle (ϵ), également appelée erreur résiduelle, représente la différence entre les concentrations observées (C_{obs}) et les concentrations prédites (C_{pred}). Cette variabilité résiduelle reflète l'ensemble des sources de variabilité que le modèle n'a pas pu expliquer. Elle inclut la variabilité analytique, les éventuelles erreurs de dosage, ainsi que les erreurs potentielles dans la saisie des données concernant les doses, les temps d'administrations et les prélèvements sanguins. De plus, elle peut indiquer des discordances entre le modèle structurel et les données observées. Si le modèle prend en compte plusieurs variables dépendantes (par exemple, la concentration de la molécule parent et celle de son métabolite), une erreur résiduelle est estimée pour chacune d'elles (13).

Pour l'observation j de l'individu i , l'erreur résiduelle ϵ_{ij} suit une distribution normale centrée sur 0, avec une variance σ . Plusieurs modèles peuvent être utilisés pour décrire l'erreur résiduelle :

Modèle additif :
$$C_{obs_{ij}} = C_{pred_{ij}} + \epsilon_{add_{ij}} \quad \text{équation 20}$$

Dans ce cas l'erreur est la même pour chaque observation, l'erreur a donc une variance constante

Modèle proportionnel :
$$C_{obs_{ij}} = C_{pred_{ij}} \times (1 + \epsilon_{prop_{ij}}) \quad \text{équation 21}$$

Dans ce modèle l'erreur est proportionnelle à la concentration mesurée. Dans ce cas la variance change en fonction des observations mais le coefficient de variation reste constant.

Le modèle combiné :
$$C_{obs_{ij}} = C_{pred_{ij}} \times (1 + \varepsilon_{prop_{ij}}) + \varepsilon_{add_{ij}}$$
 équation 22

Il s'agit de la combinaison du modèle additif et proportionnel. Pour de faibles concentrations, on peut l'approximer au modèle additif, tandis que pour des valeurs élevées de concentration, il sera plus similaire au modèle proportionnel.

2.3.2.1.3 Modèle de covariable

Un des objectifs de la modélisation POP-PK est d'identifier les caractéristiques des patients, appelées covariables, qui influencent les paramètres pharmacocinétiques et contribuent à la variabilité interindividuelle. Les facteurs pouvant affecter la pharmacocinétique sont divers. Ils peuvent inclure des caractéristiques démographiques (comme l'âge, le sexe), anthropométrique (comme le poids, l'IMC), biologiques (comme les niveaux de créatinine, d'albumine, ou les enzymes hépatiques), physiopathologiques (comme l'insuffisance rénale ou hépatique), génétiques (comme le polymorphisme des enzymes CYP), environnementaux (comme le tabagisme), ou encore liés à d'autres traitements médicamenteux (comme les interactions médicamenteuses). Une fois ces covariables identifiées, il devient possible de prédire à l'avance les risques de surdosage ou de sous-dosage chez les patients concernés.(13).

Pour identifier les covariables pertinentes pour un médicament, on peut utiliser les connaissances en lien avec sa PK comme sa distribution (liaison aux protéines plasmatiques) ou son mécanisme d'élimination. Par exemple dans le cas d'un médicament avec une forte liaison aux protéines plasmatique, l'albumine peut être retrouvé comme covariable du Vd. Si un médicament a une élimination hépatique, le polymorphisme des CYP peut avoir un impact important, tandis que s'il a une élimination rénale, la créatininémie sera une covariable plus pertinente. De façon plus objective, on peut également faire une exploration graphique des valeurs de η_i en fonction de chaque covariable. Cela permet de faire une première sélection des covariables qui semblent être liées à la variabilité interindividuelle avant de les tester rigoureusement dans le modèle (13).

Pour pouvoir tester les covariables sélectionnées, il faut les inclure dans les équations du modèle. Plus précisément, la covariable d'intérêt est intégrée dans le calcul du paramètre pharmacocinétique choisi. Les différentes relations mathématiques existantes entre le paramètre et la covariable, sont décrites ci-dessous (13).

Dans le cas des covariables continues, les principales relations utilisées sont la relation linéaire, linéaire centrée sur la médiane et la relation allométrique (à type de puissance).

Dans le cas d'une covariable telle que la clairance de la créatinine (ClCr) qui influencerait la clairance (Cl) les relations qui peuvent être utilisés sont décrites ci-dessous :

Relation linéaire :

$$Cl_i = (Cl_{pop} + \beta_{ClCr} \cdot ClCr_i) \cdot e^{\eta_i} \quad \text{équation 23}$$

Avec Cl_i la clairance de l'individu i , Cl_{pop} la valeur de population de la clairance, β_{ClCr} l'effet de la $ClCr$ sur la clairance aussi appelé paramètre de population de la covariable $ClCr$, $ClCr_i$ la clairance de la créatinine de l'individu i et η_i la variabilité interindividuelle associée à l'individu i . Le paramètre β_{ClCr} s'interprète alors de la façon suivante : si la $ClCr$ de l'individu diminue d'un ml/min, sa clairance individuelle diminue de la valeur de β_{ClCr} .

Relation linéaire centrée sur la médiane :

$$Cl_i = (Cl_{pop} + \beta_{ClCr} \cdot (ClCr_i - ClCr_{med})) \cdot e^{\eta_i} \quad \text{équation 24}$$

Avec Cl_i la clairance de l'individu i , Cl_{pop} la valeur de population de la clairance, β_{ClCr} l'effet de la $ClCr$ sur la clairance aussi appelé paramètre de population de la covariable $ClCr$, $ClCr_i$ la clairance de la créatinine de l'individu i , $ClCr_{med}$ la valeur médiane de la clairance de la créatinine et η_i la variabilité interindividuelle associée à l'individu i . Le paramètre β_{ClCr} s'interprète alors de la façon suivante : si la $ClCr$ de l'individu diminue d'un ml/min, sa clairance individuelle diminue de la valeur de β_{ClCr} .

Relation allométrique

$$Cl_i = Cl_{pop} \cdot \left(\frac{ClCr_i}{ClCr_{med}} \right)^{\beta_{ClCr}} \cdot e^{\eta_i} \quad \text{équation 25}$$

Avec Cl_i la clairance de l'individu i , Cl_{pop} la valeur de population de la clairance, β_{ClCr} l'effet de la $ClCr$ sur la clairance aussi appelé paramètre de population de la covariable $ClCr$, $ClCr_i$ la clairance de la créatinine de l'individu i , $ClCr_{med}$ la valeur médiane de la clairance de la créatinine et η_i la variabilité interindividuelle associée à l'individu i .

Les différents types de relations peuvent être testés au cours du développement du modèle de population, celle décrivant le mieux les données est conservée.

Tandis que pour les covariables catégorielles, un des niveaux de la covariable sera pris comme référence (ces covariables sont codées 0 ou 1 la plupart du temps)

Test statistique de l'effet des covariables

Différentes méthodes existent pour évaluer l'effet des différentes covariables dans un modèle pharmacocinétique. L'une des approches les plus couramment utilisées est la méthode dite "backward". Cette méthode commence par une analyse univariée, dans laquelle chaque covariable préalablement sélectionnée est testée individuellement. Un critère de sélection est appliqué pour déterminer quelles covariables doivent être conservées à l'issue de cette première analyse. Généralement, un seuil de significativité de 0,05 est utilisé. Ce test de significativité repose sur la différence de la fonction objective (décrite plus loin). Les covariables présentant un effet statistiquement significatif sont ensuite intégrées dans un modèle global. Elles sont alors retirées une à une pour évaluer si leur retrait provoque une dégradation significative du modèle (sélection par "backward"). Les covariables dont le retrait entraîne une dégradation significative du modèle sont conservées dans le modèle final, tandis que les autres sont éliminées. Pour cette étape, un critère de sélection plus strict est généralement appliqué, avec un seuil de significativité de 0,01, par exemple. En plus de la significativité statistique, une covariable doit également réduire la variabilité interindividuelle du paramètre concerné et présenter une pertinence clinique pour être maintenue dans le modèle final. Plus le nombre d'individus analysés dans la population est élevé et plus la covariable présente une variation au sein de cette population, plus il sera facile de détecter et de quantifier l'effet de cette covariable. (13).

Fonction objective

La fonction objective d'un modèle est définie par la relation :

$$OFV = -2\log(\text{vraisemblance}) \quad \text{équation 26}$$

La valeur absolue de l'Objective Function Value (OFV) pour un modèle donné ne permet pas, à elle seule, d'évaluer directement l'adéquation de ce modèle aux données. En revanche, l'OFV est particulièrement utile pour comparer différents modèles entre eux. Plus la valeur de l'OFV est faible, meilleur est l'ajustement du modèle aux données. En particulier, lorsque l'on compare deux modèles emboîtés, la différence de fonction objective (dOFV) entre ces deux modèles suit une distribution du χ^2 , avec un nombre de degrés de liberté (DDL) égal à la différence du nombre de paramètres entre les deux modèles. Pour rappel, deux modèles sont considérés comme emboîtés si l'un peut être vu comme une version particulière de l'autre, c'est-à-dire que si certains paramètres du modèle 1 sont fixés (à 0, par exemple), on obtient le modèle 2. Cette situation est fréquente lors du test de modèles pharmacocinétiques classiques (13).

2.3.2.1.4 Application de la PK-POP

La PK-POP est utilisé dans l'adaptation des posologies des médicaments afin de maximiser l'efficacité des traitements tout en évitant les concentrations toxiques ce qui permet donc également de réduire le

risque d'effets indésirables. Elle peut aussi être utilisée en recherche afin de déterminer les sources de variabilités PK en identifiant les covariables significatives (16).

Elle se distingue par rapport à l'analyse PK simple par son approche de population, ce qui permet d'identifier la variabilité interindividuelle et d'identifier les covariables qui influencent la PK d'un médicament.

2.3.3 PBPK

Les modèles PBPK sont des modèles PK basés sur la physiologie, tissus et organes répartis sous forme de compartiments et représentent une version simplifiée de l'organisme. Les compartiments sont interconnectés via le système circulatoire, divisé en circuits artériel et veineux, assurant ainsi une représentation fidèle de la distribution sanguine à travers les organes et les tissus disposés en parallèle. Ces mo-

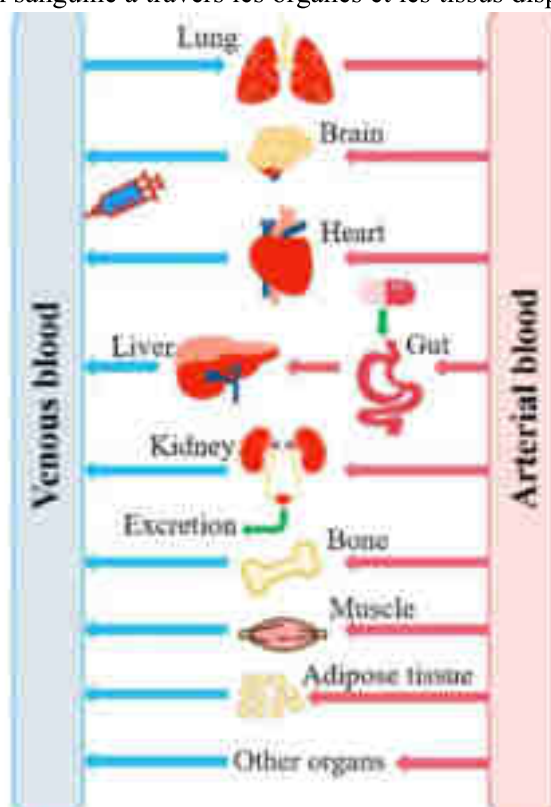


Figure 9 : schéma d'un modèle PBPK de Peng et al, 2021(8)

dèles ont une approche dite « bottom up » c'est-à-dire du bas vers le haut en prenant pour point de départ les caractéristiques de l'organisme afin de prédire le comportement cinétique d'une substance active *in vivo*(17). Ainsi ces modèle PBPK permettent de prédire l'évolution des concentrations dans les organes et tissus en fonction du temps, évolution qui dépend de l'interaction entre des facteurs physiologiques, physico-chimiques et biochimiques. Il existe différents types de modèles plus ou moins complexes et complets. Les plus complets étant ceux prenant en compte l'entière du corps humain (*Whole-body PBPK models*), ces modèles sont utilisés dans le cadre d'étude de biodistribution dans l'organisme (figure 8)(18).

Après avoir choisi les tissus ou les organes pour construire le modèle, les équations décrivant le modèle physiologique global doivent être définies. Le plus souvent, il s'agit d'équations différentielles ordinaires qui décrivent les transferts de masse au niveau de chaque compartiment (19). La résolution des équations nécessite la connaissance de trois catégories de paramètres : les paramètres physiologiques et

anatomiques (tels que les volumes tissulaires et les débits sanguins locaux), les paramètres thermodynamiques (comme les coefficients de partage, la perméabilité cellulaire, et les constantes de liaison), ainsi que des paramètres biochimiques ou PK décrivant les processus d'absorption, de métabolisme et d'élimination. Il est impossible de disposer de toutes ces informations pour un animal donné, c'est pourquoi les données issues de la littérature sont utilisées pour définir ces paramètres a priori (19).

La modélisation PBPK peut être appliquée dans différents domaines du développement et de la recherche.

2.3.3.1 Recherche préclinique

2.3.3.1.1 Transposition Interorganismes

L'analyse PBPK facilite la transposition des données pharmacocinétiques entre différentes espèces ou entre différents groupes au sein d'une même espèce (transposition intra-espèce), comme de populations saines à des populations avec des pathologies spécifiques ou des adultes aux enfants. Cette capacité est particulièrement utile dans des études précliniques pour prédire les paramètres pharmacocinétiques chez l'humain à partir de données obtenues sur des modèles animaux (20,21).

Elle est également utilisée dans les études des phases cliniques ou pour adapter les posologies entre différents groupes de patients, améliorant ainsi l'extrapolation des doses et la personnalisation des traitements.

2.3.3.1.2 Criblage de Molécules

Le criblage de molécules via les modèles PBPK permet d'évaluer rapidement et efficacement le profil pharmacocinétique d'un large éventail de molécules candidates, notamment en identifiant les propriétés ADME des molécules en simulant les différents paramètres PK (20,21). Cette approche accélère la sélection des molécules présentant les caractéristiques pharmacocinétiques les plus prometteuses pour un développement ultérieur, optimisant les ressources et réduisant le nombre de composés nécessitant des tests expérimentaux sur des animaux.

2.3.3.2 Recherche clinique

2.3.3.2.1 Études d'Interactions Médicamenteuses

La modélisation PBPK joue un rôle crucial dans l'identification et la quantification des interactions médicamenteuses potentielles. En simulant la co-administration de médicaments, elle permet d'évaluer l'impact de ces interactions sur la pharmacocinétique de chaque médicament impliqué. Cela aide à identifier les ajustements posologiques nécessaires et à prévenir les effets indésirables, contribuant ainsi à une utilisation plus sûre des médicaments (20,21).

En conclusion :

La PBPK est de plus en plus reconnue et utilisée dans le cadre réglementaire pour le développement des médicaments, notamment lors des études pré-cliniques. Elle permet d'établir des preuves concernant l'efficacité et la toxicité des nouvelles entités moléculaires sans recourir systématiquement à des études empiriques sur des animaux. Bien que la PBPK ne puisse pas encore remplacer entièrement les études cliniques, elle sert d'outil complémentaire précieux pour informer et optimiser la conception des essais cliniques, réduire le nombre d'expérimentations animales nécessaires, et soutenir les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché en fournissant des analyses de risques et des prédictions basées sur des modèles (20).

2.3.4 PK/PD

La modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) est un outil essentiel pour comprendre la relation entre l'exposition d'un médicament et sa réponse pharmacologique. Et permet donc de relier l'effet du médicament en fonction du temps (figure 9) à l'aide du modèle PK (concentration en fonction du temps) et PD (effet en fonction de la concentration). Cette approche permet de décrire les mécanismes sous-jacents de la pharmacodynamie d'un médicament, tels que l'affinité du médicament pour sa cible moléculaire, le mécanisme d'action, les voies de signalisation et les interactions avec d'autres systèmes biologiques. La modélisation PK/PD permet également de comprendre comment les facteurs individuels tels que l'âge, le sexe, les comorbidités et les variations génétiques affectent la réponse pharmacologique d'un médicament.

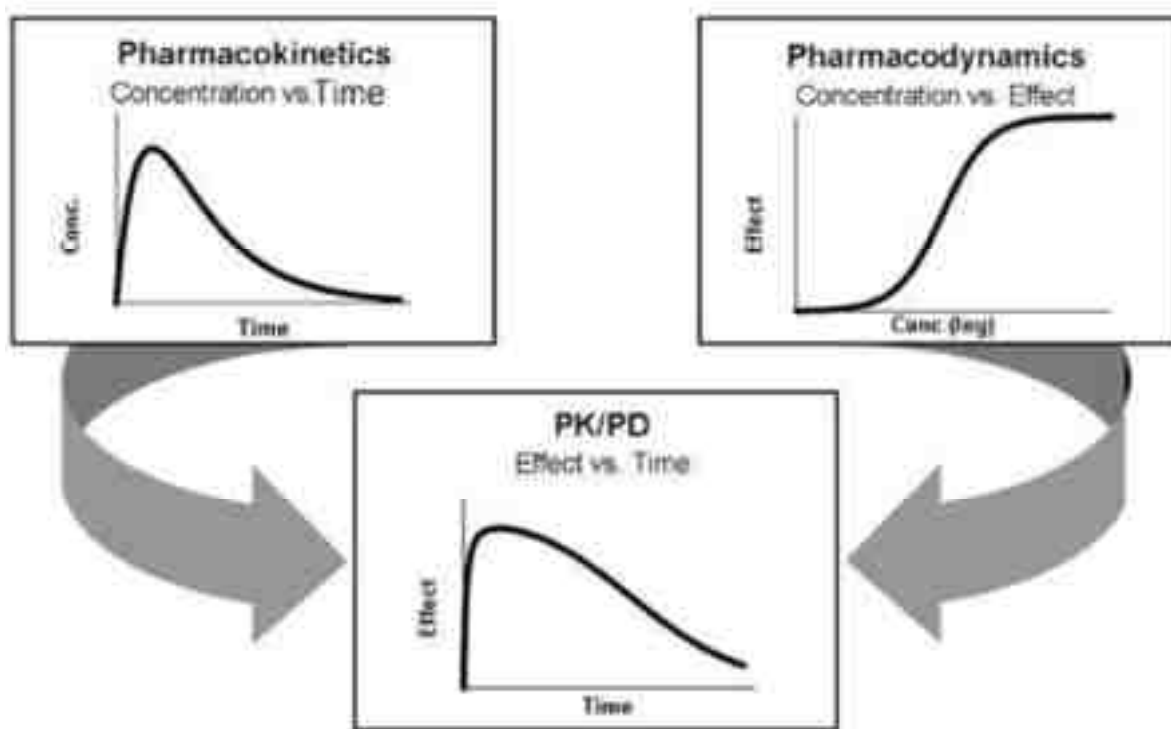


Figure 10 : schéma d'une courbe PK/PD issu de Meibohm et al, 1997 (9)

Dans la modélisation PK/PD, le modèle cinétique comporte des éléments décrivant l'évolution temporelle de la concentration du médicament obtenue dans les échantillons après l'administration. Les modèles cinétiques de type compartimental sont utilisés de préférence, car ils fournissent un profil continu de la relation concentration-temps. La préférence doit être donnée à la modélisation des concentrations libres dans le plasma car elles sont responsables de l'effet pharmacologique, en particulier si l'on soupçonne l'existence d'une non-linéarité dans le plasma ou d'une liaison aux tissus qui pourrait interférer dans l'analyse de la relation dose-concentration-effet.

La modélisation PK/PD utilise des modèles pharmacodynamiques, qui relient la concentration à la réponse. Dans les modèles les plus simples, on suppose que l'effet du médicament est directement lié à la concentration au site de l'effet et que les concentrations plasmatiques du médicament sont en équilibre avec la concentration libre à ce site (état d'équilibre). Cette condition s'applique aux médicaments à action directe et réversible. La pharmacodynamie peut être caractérisée par différents modèles tels que le modèle linéaire, log-linéaire, Emax ou Emax sigmoïde (cf Chapitre 1.2 pharmacodynamie). L'exposition au médicament peut être représentée par la dose administrée, la concentration plasmatique du médicament au cours du temps ou par l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps.

Selon leur type de relation, deux sortes de modèle PK-PD peuvent être distingués : les modèles de réponse directe et de réponse indirecte.

2.3.4.1 Modèle de réponse directe

Le modèle le plus basique suppose un lien direct et sans délai entre les concentrations du médicament (C) et ses effets pharmacodynamiques (modèles E_{max}). L'équilibre entre les concentrations plasmatiques et les concentrations sur le site récepteur est supposé rapidement atteint dans ce modèle (9).

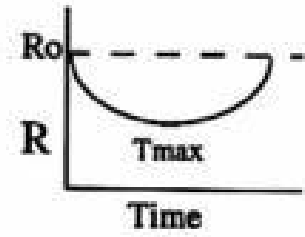
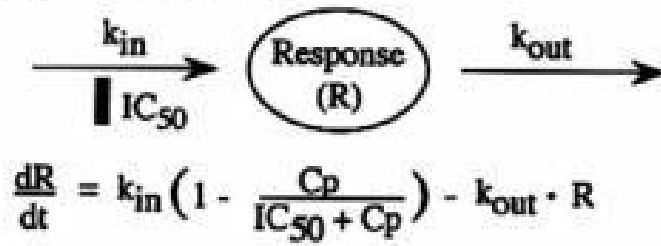
Ce modèle assez simpliste est généralement mal adapté pour la plupart des médicaments. Il existe souvent un décalage entre le profil des concentrations et le profil des effets à cause de la mise en jeu de certains mécanismes en amont et/ou en aval du site d'action retardant l'apparition effective de la réponse PD. Une solution proposée pour tenir compte de ce délai, est de considérer l'existence d'un « compartiment d'effet ». Dans la plupart du temps il s'agit d'un compartiment virtuel additionnel. Sur le plan physiologique, ce compartiment peut être assimilé à une cellule cible où le médicament peut agir sur un site intracellulaire par exemple. Le décalage entre les concentrations mesurées au niveau du compartiment central et les effets est alors expliqué par le temps mis par le médicament pour diffuser à l'intérieur de la cellule et atteindre sa cible, appelé phénomène d'hystérèse (9,22).

2.3.4.2 Modèle de réponse indirecte

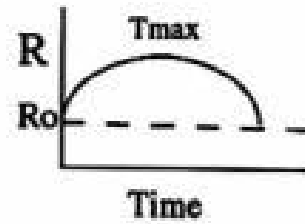
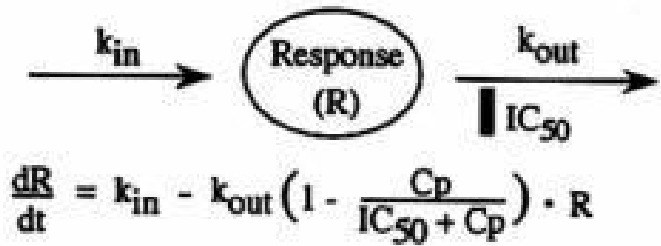
L'autre modèle permettant de tenir compte du délai qui peut exister entre le profil des concentrations et les effets est le modèle dit « de réponse indirecte ». Il suppose que le médicament n'agit pas directement sur le paramètre PD étudié mais agit en amont en stimulant ou en inhibant la synthèse d'un précurseur qui lui agit directement sur la réponse PD (9,22). En l'absence de médicament, la réponse PD est supposée constante et égale au rapport $kin/kout$. Le médicament une fois administré agit en modulant soit la production du précurseur (kin) ou bien son élimination ($kout$). Par ailleurs, l'effet du médicament sur ces deux paramètres peut être stimulateur ou inhibiteur. Quatre types de modèles indirects peuvent ainsi être distingués ; ils sont illustrés dans la figure 10 ci-dessous (22). Le mécanisme d'action de la cimétidine (antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine) correspond au modèle 1 c'est-à-dire le modèle indirect d'inhibition de production de la réponse (22,23). Le modèle 2 (inhibition de la dissipation de la

variable de réponse) correspond au mécanisme d'action de la physostigmine (anticholinestérase réversible qui inhibe la dégradation enzymatique de l'acétylcholine) (22,24). Le modèle 3 (stimulation de la production de la variable de réponse) correspond au mécanisme d'action du tolbutamide (hypoglycémiant qui stimule la sécrétion d'insuline) (22,25). Le modèle 4 (stimulation de la dissipation de la variable de réponse) correspond au mécanisme d'action du furosémide (diurétique qui inhibe la réabsorption du chlorure de sodium entraînant une augmentation de la sécrétion de d'électrolyte et de la diurèse). (22,26)

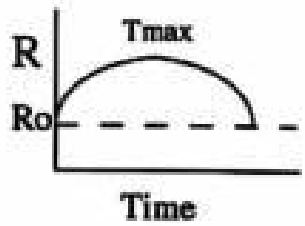
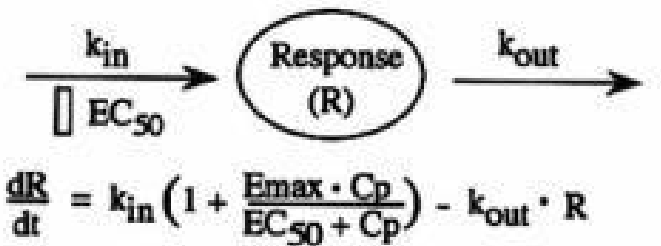
I. INHIBITION - k_{in}



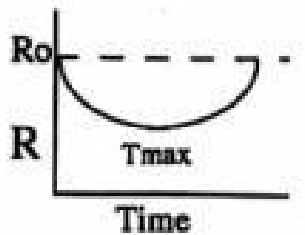
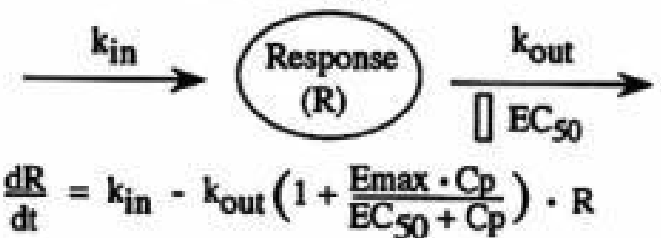
II. INHIBITION - k_{out}



III. STIMULATION - k_{in}



IV. STIMULATION - k_{out}



KEY: $\square$ EC_{50} Stimulation $\blacksquare$ IC_{50} Inhibition

Figure 11 : schéma des 4 modèles de réponse indirecte issu de l'article de Dayneka et al, 1993 (22)

2.3.4.3 Simulations de Monte Carlo

La méthode de Monte Carlo est une technique mathématique qui utilise un échantillonnage aléatoire répété pour évaluer l'effet de l'incertitude dans la détermination de la probabilité d'un résultat. En modélisation PK/PD, elle sera utilisée pour évaluer l'incertitude et la variabilité des prédictions des modèles PK/PD. Cette méthode repose sur la génération de nombreux scénarios possibles en fonction des distributions de probabilité des paramètres du modèle, plutôt que sur des valeurs fixes. Cela permet d'obtenir une estimation des résultats possibles et de leur variabilité (27).

Les simulations de Monte Carlo peuvent être utilisées pour quantifier l'incertitude associée aux prédictions du modèle PK/PD et ainsi identifier la robustesse d'une prédiction face à la variabilité des paramètres. Elles sont aussi utilisées pour évaluer différentes stratégies de dosage en tenant compte de la variabilité interindividuelle (27).

La modélisation PK/PD est devenue un outil essentiel pour la découverte et le développement de médicaments, ainsi que pour l'optimisation des schémas posologiques. En utilisant des modèles PK/PD, les scientifiques peuvent évaluer l'efficacité et la toxicité d'un médicament en utilisant des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques recueillies lors d'études précliniques et cliniques.

Au cours des dernières décennies, la modélisation PK/PD est devenue de plus en plus sophistiquée, en utilisant des modèles mathématiques plus complexes et en intégrant des données de différentes sources.

Dans ce contexte, l'objectif de mon travail est d'établir une recherche bibliographique sous forme d'une revue afin de donner un aperçu des dernières avancées en matière de modélisation PK/PD, en mettant en évidence les avancées récentes des modèles PK/PD, les données utilisées pour les construire et leurs applications en recherche et en développement pré-clinique et en clinique.

3 APPLICATIONS DES MODELES PKPD

3.1 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

3.1.1 Objectifs

Cette revue scientifique a pour but de discuter de la valeur de la modélisation PK/PD dans le développement des médicaments et en pratique clinique, en soulignant ses applications dans divers domaines thérapeutiques. Elle vise également à fournir une vue d'ensemble des différents types de modèles PK/PD et de leurs forces et limites respectives, ainsi qu'à discuter des orientations futures de la modélisation PK/PD dans ces domaines.

3.1.2 Méthode

Une revue de la littérature systématique a été conduite en utilisant les bases de données PubMed et Embase de 2000 à mai 2024 et en accord avec les standards PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). La checklist est disponible en annexe (table T7).

Les termes de recherche pour la base de données PubMed étaient les suivants : “((antiepileptic OR anti-convulsant) AND (PK/PD modeling)), ((antiparkinsonian OR dopaminergic) AND (PK/PD modeling)), ((antidepressant OR SSRI OR SNRI OR MAOI) AND (PK/PD modeling)), ((antipsychotic OR neuroleptic) AND (PK/PD modeling)), ((antibiotic OR bactericide OR bacteriostatic) AND (PK/PD modeling)), ((antiviral OR antiretroviral) AND (PK/PD modeling)), ((antifungal OR systemic antifungal OR fungal infection) AND (PK/PD modeling)), ((antineoplastic) AND (PK/PD modeling)), ((immunosuppressant OR immunosuppressive agent) OR (transplantation OR autoimmune disease AND (PK/PD modeling))), ((antiparasitic OR antiprotozoal) AND (PK/PD modeling))”

Les termes de recherche pour la base de données Embase étaient les suivants : « ('pharmacokinetic pharmacodynamic model'/exp OR 'pharmacokinetic pharmacodynamic model') AND ('anticonvulsive agent'), ('pharmacokinetic pharmacodynamic model'/exp OR 'pharmacokinetic pharmacodynamic model') AND ('antiparkinson agent' OR 'dopamine receptor stimulating agent'), ('pharmacokinetic pharmacodynamic model'/exp OR 'pharmacokinetic pharmacodynamic model') AND ('antivirus agent' OR 'antiretrovirus agent'), ('pharmacokinetic pharmacodynamic model'/exp OR 'pharmacokinetic pharmacodynamic model') AND ('antifungal agent' OR mycosis), ('pharmacokinetic pharmacodynamic model'/exp OR 'pharmacokinetic pharmacodynamic model') AND ('antiparasitic agent' OR 'antiprotozoal agent' OR 'parasitosis' OR 'protozoal infection'), ('pharmacokinetic pharmacodynamic model'/exp OR 'pharmacokinetic pharmacodynamic model') AND ('antibiotic agent' OR 'bactericidal activity' OR 'bacteriostatic

activity') , ('pharmacokinetic pharmacodynamic model'/exp OR 'pharmacokinetic pharmacodynamic model') AND 'antineoplastic agent', ('pharmacokinetic pharmacodynamic model'/exp OR 'pharmacokinetic pharmacodynamic model') AND ('autoimmune disease' OR 'immunosuppressive agent' OR 'transplantation')

3.1.2.1 Les critères d'inclusion

Les critères d'inclusions sont détaillés ci-dessous :

- Les articles publiés après 2000
- Les articles utilisant de la modélisation PKPD pour les médicaments appartenant aux classes ATC suivantes :
 - ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE (J01)
 - ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE (J02)
 - ANTIMYCOBACTERIENS (J04)
 - ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE (J05)
 - IMMUNSERUMS ET IMMUNOGLOBULINES (J06)
 - ANTINEOPLASIQUES (L01)
 - IMMUNOSUPPRESSEURS (L04)
 - ANTIEPILEPTIQUES (N03)
 - ANTIPARKINSONIENS (N04)
 - ANTIPSYCHOTIQUES (N05A)
 - ANTIDEPRESSEURS (N06A)
 - ANTIPROTOZOAIRE (P01)
 - ANTHELMINTHIQUES (P02)

Les molécules en cours de développement n'ayant pas de classe ATC ont aussi été incluses lors de la recherche bibliographique si leurs indications correspondaient aux indications de la classe ATC recherché.

Les antimycobactériens qui ont été retrouvés avec la recherche pour les antibiotiques ont été inclus, si les autres critères d'inclusion étaient respectés.

3.1.2.2 Les critères d'exclusion

Les articles étaient exclus s'ils étaient des revues de la littérature ou une méta-analyse, s'ils n'utilisaient pas strictement de la modélisation PKPD, si leur date de publication était antérieure à 2000, si les

molécules analysées n'appartenaient pas à l'une des classes ATC des critères d'inclusion, si le modèle PK ou PD n'était pas décrit dans l'article et si l'analyse PK n'était pas une analyse compartimentale.

3.1.3 Résultats

438 articles ont été initialement identifiés sur les bases de données PubMed et Embase, parmi ces articles 8 doublons ont été enlevés avant le screening.

430 études ont été sélectionnées. Un tri a ensuite été effectué (screening), basé sur la recherche des mots clef « pharmacokinetic » et « pharmacodynamic » dans le titre de l'article et l'abstract ainsi que sur la vérification de la classe ATC des médicaments étudiés dans l'article. Après ce screening, 165 articles ont été exclus. Sur les 265 restants, 12 n'ont pas été récupérés. Sur les 253 études éligibles, 95 ont été exclues selon les critères d'exclusion définis ci-dessus et dont le détail est donné dans la figure 10 présentant les différentes étapes de la sélection. Le nombre total d'articles inclus dans la revue est donc de 158.

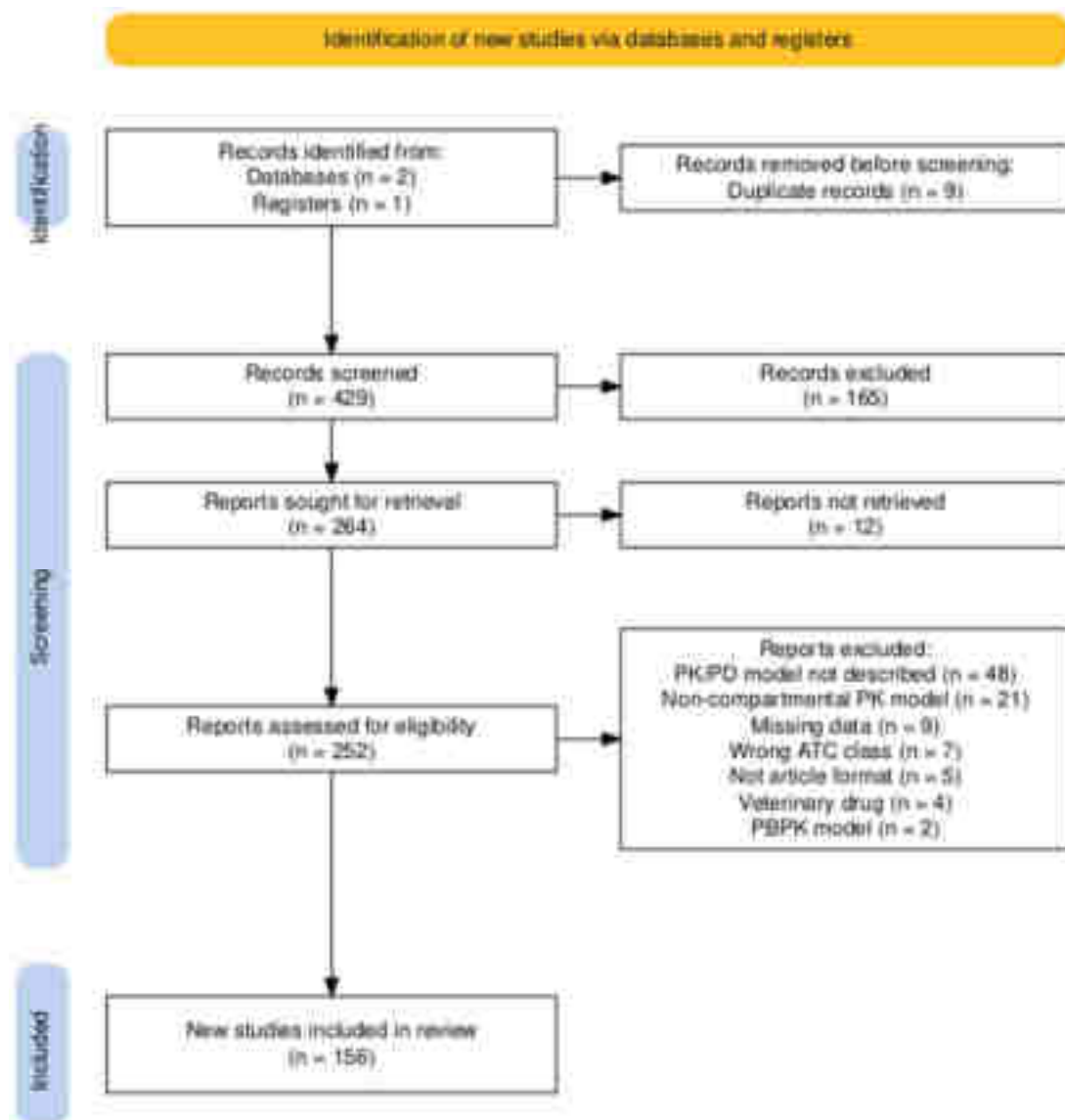


Figure 12 : flow diagram PRISMA

3.1.3.1 Applications en développement pré-clinique et clinique

3.1.3.1.1 Études pré-cliniques

Durant ces études, la modélisation PK/PD est utilisée afin de déterminer la relation concentration-effet, ou la relation concentration-toxicité, d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques et de prédire la réponse pharmacologique.

Les études pré-cliniques pertinentes retrouvées à partir de notre analyse de revue sont résumées dans les tableaux 1 (modèle *in vitro*) et 2 (modèle animal).

Etudes *in vitro*

Sont présentées dans le tableau 1 les résumés des études PK/PD *in vitro*. Le tableau inclut les auteurs et l'année de l'article, la classe de médicament impliqué, la description des modèles PK et PD et les applications.

Tableau 1 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications dans les études *in vitro*

Authors	ATC Class	DCI	Model PK	Model PD	Application
Hu et al, 2017 (28)	Antibacterials for systemic use	Levornidazole	Two-compartment	When $\delta \log_{10} \text{CFU}_{24\text{h}}$ was used in PD analysis, the target value of PK/PD indices was defined as reduction of 3 $\log_{10}$ CFU/ml relative to the value at 0 hour.	The bactericidal effect of levornidazole was more correlated with AUC 0-24h/MIC and C max/MIC than with %T > MIC.
Wu et al, 2018 (29)	Antibacterials for systemic use	Relebactam	Two-compartment low-fiber model	E _{max} model to describe the relationship between the concentration of the beta-lactamase inhibitor relebactam (REL) and the minimum inhibitory concentration (MIC) of the antibiotic imipenem	The results are consistent with previous studies on carbapenems, showing that a T>MIC of around 40% is needed for maximum antibacterial activity.
Werth et al, 2014 (30)	Antibacterials for systemic use	Ceftaroline plus Avibactam (CPA)	One-compartment	Bactericidal activity (99.9% kill) was defined as a >3- $\log_{10}$ CFU/ml decrease in colony count from the initial inoculum. Bacteriostatic activity was defined as a < 3- $\log_{10}$ CFU/ml reduction in colony count from the initial inoculum, while inactivity was defined as growth from the initial inoculum.	CPA showed potent <i>in vitro</i> activity against the common anaerobic pathogens at clinically relevant drug exposures, suggesting it may be a suitable single product for managing complicated polymicrobial infections.
Steed et al, 2012 (31)	Antibacterials for systemic use	Ceftaroline and Ceftriaxone	One-compartment in vitro	Time-kill curves were determined by plotting mean colony counts ($\log_{10}$ CFU/ml) versus time. Bactericidal activity (99.9% kill) was defined as a >3 $\log_{10}$ CFU/ml reduction in colony count from the starting inoculum	Ceftaroline was significantly more effective than ceftriaxone in decreasing colony counts against both ceftriaxone-resistant and ceftriaxone-susceptible strains.
Bergen et al, 2008 (32)	Antibacterials for systemic use	Ceftaroline and Ceftriaxone	One-compartment	Microbiological response to each regimen was examined graphically and quantified by calculation of the area under the killing curve of $\log_{10}$ cfu/ml from 0 to 72 h	There was no difference in overall bacterial kill among the three dosing regimens (8-hourly, 12-hourly, and 24-hourly).
Andrew D Berti et al, 2015 (33)	Antibacterials for systemic use	Daptomycin	Monocompartmental in vitro	Simulate the exposures of daptomycin and various beta-lactam antibiotics against a daptomycin-nonsusceptible MRSA strain. Reverse transcription-PCR (RT-PCR) was performed to identify the effect of DAP exposure on PBP regulation in <i>S. Aureus</i>	PBP1 contributes to the survival of <i>Staphylococcus aureus</i> in the presence of daptomycin, and modulating PBP1 activity can alter the efficacy of daptomycin killing.
Brian J Werth, 2013 (34)	Antibacterials for systemic use	Ceftaroline	Two-compartment low fiber	Changes in $\log_{10}$ CFU/ml were plotted against time to construct curves to describe the antibacterial activities of the simulated regimens.	Ceftaroline was significantly more active against MRSA strains with reduced susceptibility to vancomycin compared to their more susceptible parent strains in 2 out of 3

					strain pairs, despite the parent and mutant
Hee Ji Lee et al, 2013 (35)	Antibacterials for systemic use	Colistin and Rifampin	One-compartment	Using the log change method comparing the change in log ₁₀ (CFU/ml) from 0 h (CFU ₀) to time. Synergy was defined as >2 log ₁₀ CFU/ml lower for the combination than for its most active component at the specified time; additivity was defined as 1 to < 2 log ₁₀ CFU/ml lower for the combination.	The colistin-rifampin combination resulted in substantially greater bacterial killing against both colistin-susceptible and colistin-resistant <i>A. Baumannii</i> isolates, compared to monotherapy
Ashley D Hall Snyder et al, 2016 (36)	Antibacterials for systemic use	Fosfomycin and daptomycin	One-compartment	The total reduction in log ₁₀ CFU/ml over 72 h was determined by plotting time-kill curves based on the number of remaining organisms over the time period. Bactericidal activity (99.9% kill) and bacteriostatic activity were defined as >3-log ₁₀ CFU/ml or < 3-log ₁₀ CFU/ml reduction, respectively	The combination of daptomycin and fosfomycin demonstrated significantly increased killing of vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> strains compared to daptomycin alone, particularly against daptomycin-susceptible strains.
Gumbo et al, 2009 (37)	Antimycobacterials	Pyrazinamide	One-compartment open PK mode	Hill-type inhibitory sigmoid maximum-effect PD model to describe the sterilizing effect of pyrazinamide against <i>M. Tuberculosis</i>	The model suggests that standard doses of pyrazinamide are unlikely to achieve the necessary exposures in pulmonary macrophages to kill slowly replicating bacilli but can achieve effective exposures in the epithelial lining fluid of most patients.
Boubakar B Ba et al, 2006 (38)	Antibacterials for systemic use	Gatifloxacin	Two-compartment	Linear regression analysis of the log ₁₀ CFU/milliliter versus time during the exponential phase MIC-related pharmacokinetic parameters (inhibitory quotient [C _{max} /MIC] and [AUC/MIC] and the indices of bacterial killing in the presence of antibiotic	Gatifloxacin was able to completely eradicate the susceptible <i>S. Aureus</i> strain within 12 hours.
Jin Wang et al, 2018 (39)	Antibacterials for systemic use	Colistin/Fosfomycin	One-compartment	Synergy is defined as a decrease of $\geq 2 \log_{10}$ in the number of CFU/ml between the combination and its most active component; additivity is defined as a decrease of 1.0 to <2 log ₁₀ in the number of CFU/ml between the combination and its most active component	The combination of colistin and fosfomycin showed greater killing effect compared to colistin monotherapy against the colistin-and fosfomycin-susceptible isolate, with the greatest effect at the highest colistin concentration of 5 mg/L.
Ami F Mohamed et al, 2014 (40)	Antibacterials for systemic use	Colistin	Two compartments for CMS (colistin methanesulphonate) and one compartment for the formed colistin	Maximal bacterial killing with increasing colistin exposure. For the ATCC 27853 strain, the effect of colistin was best described by a basic Emax model, while for the ARU552 strain, a linear function was sufficient	The authors developed a PK/PD model that described the growth, death, and resistance development of two different strains of <i>P. Aeruginosa</i> in response to colistin. Based on simulations, the authors recommend a flat fixed loading dose followed by an 8 or 12 hourly maintenance dose with an infusion duration of up to 2 hours as an adequate dosing regimen.

Leonard et al, 2012 (41)	Antibacterials for systemic use	Vancomycin and nafcillin	One-compartment	Synergy was defined as $>2\text{-log}_{10}$ CFU/ml increase in killing at 24 hours with the combination, in comparison with the killing by the most active single drug. Combinations that resulted in $>1\text{-log}_{10}$ bacterial growth in comparison to the least active single agent were considered to represent antagonism	The combination of vancomycin and nafcillin significantly improved overall antibacterial activity, rate of bacterial killing, and remaining organism burden at 72 hours against MSSA, MRSA, and hvisa isolates over either drug alone.
Hall et al, 2012 (42)	Antibacterials for systemic use	Daptomycin and Linezolid	Monocompartmental	Plotting time-kill curves Bactericidal activity (99.9% kill) and bacteriostatic activity were defined as a $>3\text{ log}_{10}$ CFU/g or a $<3\text{ log}_{10}$ CFU/g reduction in colony count from that of the initial inocula, respectively	Daptomycin doses of ≥ 10 mg/kg per day may be necessary to treat high-inoculum vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> and <i>Enterococcus faecalis</i> infections, such as infective endocarditis
Ba et al, 2004 (43)	Antibacterials for systemic use	Ciprofloxacin and Moxifloxacin	Two-compartment PK/PD model	The MIC-related pharmacokinetic parameters were the inhibitory quotient ($C_{\text{max}}/\text{MIC}$) (14) and the AUC divided by the MIC (AUC/MIC) (9, 15, 26), and the indices of bacterial killing in the presence of antibiotic were calculated as the difference between the inoculum at the beginning of the treatment and the bacterial concentration at a defined time	Moxifloxacin showed better antibacterial activity against <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> compared to ciprofloxacin based on various pharmacodynamic indices.
Barber et al, 2018 (44)	Antibacterials for systemic use	Ceftazidime/avibactam	One-compartment	Bactericidal activity was defined as $>3\text{ log}_{10}$ cfu/ml reduction from baseline.	Ceftazidime/avibactam demonstrated potent bactericidal activity against carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (CRE) strains in an in vitro model.
Belley et al, 2013 (45)	Antibacterials for systemic use	Oritavancin	One-compartment	Use the area under the bacterial-kill curve (AUBKC) to assess the antibacterial effect of each dosing regimen at 24 h, 48 h, and 72 h	The antibacterial effect of a single 1,200-mg dose of oritavancin is as effective as once-daily dosing with daptomycin or twice-daily dosing with vancomycin against the MRSA isolates tested over 72 hours.
Bhagunde et al, 2019 (46)	Antibacterials for systemic use	Imipenem-relebactam	One-compartment PK model	A nonlinear mixed-effect (E_{max}) model to characterize the relationship between relebactam concentration and potentiated imipenem MIC A logistic growth model to characterize bacterial growth curves	The PK/PD driver for relebactam is the fauc/MIC ratio, and an fauc/MIC of 7.5 is associated with 2-log kill in vitro. The 250 mg q6h clinical dose of relebactam (with 500 mg imipenem q6h) achieves exposures above the 2-log kill target for strains with imipenem/relebactam mics up to 4 mg/ml.
Werth et al, 2013 (47)	Antibacterials for systemic use	Ceftaroline, Daptomycin and Vancomycin	One-compartment	Bactericidal activity (99.9% kill) was defined as a $>3\text{-log}_{10}$ -CFU/ml decrease in colony count from the initial inoculum. Bacteriostatic activity was defined as a $<3\text{-log}_{10}$ -CFU/ml reduction in colony count	The combination of daptomycin and ceftaroline demonstrated rapid and sustained bactericidal activity against both daptomycin-susceptible and -nonsusceptible MRSA strains. The combination of vancomycin and ceftaroline also showed

					therapeutic enhancement against the daptomycin-susceptible MRSA strain.
Deris et al, 2012 (48)	Antibacterials for systemic use	Colistin and Doripenem	One-compartment	Microbiological response and emergence of resistance to colistin and doripenem, alone and in combination	The combination of colistin and doripenem was additive or synergistic against colistin-susceptible and colistin-heteroresistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates at both low and high inocula.
Steed et al, 2012 (49)	Antibacterials for systemic use	Telavancin, Daptomycin and Vancomycin	Two-compartment	Plotting time-kill curves based on the number of remaining organisms over the 120-h time period Development of resistance was evaluated at multiple time points throughout the simulation at 0, 8, 24, 48, 72, 96, and 120 h for daptomycin and vancomycin	Telavancin displayed bactericidal activity against all three daptomycin-nonsusceptible <i>Staphylococcus aureus</i> strains tested. Telavancin was significantly more effective than vancomycin at reducing colony counts against all three strains at 120 hours, and more effective than daptomycin against one strain (CB1814)
Azzopardi et al, 2015 (50)	Antibacterials for systemic use	Dextrin-colistin conjugates	Two-compartment static dialysis bag mode	Time-to-kill assay Evaluate the feasibility of dextrin-colistin conjugate unmasking in infected burn wound samples	The dextrin-colistin conjugate showed sustained antibacterial activity against <i>A. Baumannii</i> , with slower regrowth compared to colistin sulfate alone, and the combination of colistin sulfate and dextrin-colistin conjugate provided rapid initial killing and sustained suppression of bacterial growth.
Steed et al, 2012 (51)	Antibacterials for systemic use	Daptomycin plus Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Two-compartment	Plotting time-kill curves	The combination of high-dose daptomycin plus trimethoprim-sulfamethoxazole was effective against four daptomycin-nonsusceptible MRSA strains, including one VISA and one hvisa strain, and the bacterial reduction was maintained when de-escalating to either daptomycin or trimethoprim-sulfamethoxazole.
Rose et al, 2010 (52)	Antibacterials for systemic use	Vancomycin	One-compartment	F AUC/MIC exposure Cell wall thickness (CWT)	Vancomycin was only bactericidal against hvisa at high exposures (f AUC/MIC >164), but regrowth occurred after 24 hours regardless of initial activity. Any vancomycin exposure, including high doses, led to a significant increase in cell wall thickness in hvisa strains compared to controls
Abdul-Mutakabbir et al, 2020 (53)	Antibacterials for systemic use	Dalbavancin, Vancomycin and Daptomycin	One-compartment	Bacteriostatic activity was defined as >2log ₁₀ CFU/ml decrease from the initial inoculum while bactericidal activity was defined as a >3log ₁₀ CFU/ml decline from baseline	The combination of VAN or DAP with an anti-staphylococcal beta-lactam like CFZ was synergistic and bactericidal against MRSA,

					and prevented the emergence of resistant strains. The combination of DAP plus CFZ demonstrated rapid and sustained bactericidal activity in the in vitro experiments. The DAL monotherapy had one of the highest and most sustained activities against the evaluated strains.
Tsala et al, 2019 (54) *	Antibacterials for systemic use	Meropenem, colistin and tigecycline	Two-compartment	E _{max} nonlinear regression model to analyze the relationship between meropenem MIC and antibacterial activity of monotherapy, double, and triple combinations of meropenem, colistin, and tigecycline. Time-kill curves	The triple combination of meropenem, tigecycline, and colistin was more effective than double-combination therapy or monotherapy against isolates with elevated meropenem mics up to 256 mg/L.
Dilworth et al, 2014 (55)	Antibacterials for systemic use	Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam	One-compartment	Simulate the exposure of MRSA and VISA isolates to vancomycin and piperacillin-tazobactam. Résistance : VAN population analysis profile /aucratio(PAP/AUC) Antibacterial activity	The combination of vancomycin and piperacillin-tazobactam demonstrated enhanced antimicrobial activity against MRSA and VISA compared to vancomycin alone, with statistically significant superiority at 72 hours for all 3 isolates tested.
Deshpande et al, 2010 (56)	Antimycobacterials	Ethambutol	One-compartment open model with first-order input and elimination	The relationship between bacterial burden and ethambutol exposure was described by the inhibitory sigmoid E _{max} model. Microbial PK/PD exposure parameters, such as ratio of peak concentration to MIC (C _{max} /MIC), ratio of 0- to 24-h area under the concentration-time curve to MIC (AUC ₀₋₂₄ /MIC), and percentage of time that the concentration persisted above the MIC (TMIC),	The in vitro PK/PD model better reflected the modest effect of ethambutol against intracellular M. Avium compared to extracellular studies. The C _{max} /MIC ratio was the best predictor of ethambutol's microbial effect against intracellular M. Avium.
Aviles et al, 2001 (57)	Antimycotics for systemic use	GM 237354	One-compartment open PK model with first-order absorption-elimination kinetics	The effect of GM 237354 was measured as the level of reduction in viable counts of C. Albicans at the end of the treatment period.	A good correlation was observed between the in vivo and in vitro antifungal effects of GM 237354, but only when the free (unbound) drug concentrations were used.

Sur les 30 études in vitro retrouvées, 27 concernent des antibiotiques, 2 des antimycobactériens et 1 concerne un antimycosique. Une étude de chaque classe ATC est détaillée ci-dessous, basée sur l'innovation de l'approche PK/PD et l'impact qu'elle a eu.

Antibiotiques

Dans ces études, la modélisation PK/PD a permis de mettre en évidence une synergie d'action entre différentes molécules, de déterminer les concentrations efficaces sur la base de calcul in vitro de CMI

ou encore de déterminer l'apparition de résistance, c'est-à-dire la plage de concentrations où la probabilité de sélection de mutants résistants est la plus élevée.

Dans l'étude de Abdul-Mutakabbir *et al*(53), leur objectif est d'évaluer la synergie entre différents antibiotiques. Plus précisément, il est d'évaluer si l'ajout d'une bêta-lactamine (céfazoline) à un glycopeptide (vancomycine), un lipopeptide (daptomycine) ou un lipoglycopeptide (dalbavancine) améliore les résultats thérapeutiques et d'évaluer l'activité de la dalbavancine, de la vancomycine et de la daptomycine, seules ou en association avec la céfazoline, contre divers phénotypes résistants de *Staphylococcus aureus*, y compris les souches non sensibles à la daptomycine et les souches intermédiaires à la vancomycine, à l'aide d'expériences *in vitro* (tests de CMI, analyse time-kill et modélisation PK/PD). L'étude a utilisé un modèle PK *in vitro* à un compartiment ; les schémas posologiques simulés étaient les suivants : 1500mg/ j1 pour la dalbavancine, 2g toutes les 12 h pour la vancomycine, 10 mg/kg q24h pour la daptomycine et 2g q8h pour la céfazoline. Concernant la pharmacodynamie, l'activité bactériostatique a été définie comme une diminution de plus de 2log10 CFU/mL par rapport à l'inoculum initial, tandis que l'activité bactéricide a été définie comme une diminution de moins de 3log10 CFU/mL par rapport à la valeur de référence. L'analyse PK/PD a été utilisée pour déterminer la relation entre dose et efficacité à l'aide de la fonction AUC/CMI pour chaque molécule seule et en association avec la céfazoline. L'association de vancomycine ou de daptomycine avec une bêta-lactamine anti-staphylococcique comme le céfazoline s'est révélée synergique et bactéricide contre le *staphylococcus aureus méticilline-résistant (SARM)* et a empêché l'émergence de souches résistantes. L'association de daptomycine et de céfazoline a démontré une activité bactéricide rapide et soutenue dans les expériences *in vitro*. La monothérapie par dalbavancine a eu l'une des activités les plus élevées et les plus soutenues contre les souches évaluées (53).

La modélisation PK/PD a donc permis ici de déterminer des synergies pour traiter des souches résistantes et déterminer des schémas posologiques adéquats, en utilisant des modèles *in vitro* et non humains.

Antifongiques

L'objectif de Aviles *et al*(57), est d'établir un modèle translationnel pour un nouvel antifongique, le GM237354 (un dérivé de la sordarine), et plus précisément, d'établir la corrélation entre l'activité *in vitro* et l'efficacité *in vivo* contre *Candida albicans*. Ils cherchent à déterminer dans quelle mesure les profils pharmacocinétiques *in vitro*, qui simulent différentes doses de GM 237354, reflètent les résultats d'efficacité thérapeutique observés *in vivo*, spécifiquement en termes de réduction de la charge fongique rénale dans un modèle de candidose systémique chez la souris. Le modèle *in vitro* est un modèle dit dynamique en raison de sa capacité à simuler et à reproduire de manière continue les profils

pharmacocinétiques d'un médicament observés *in vivo*, c'est-à-dire dans un organisme vivant, de manière temporelle et adaptative. Cela passe par l'intermédiaire de pompes péristaltiques qui vont ajuster le flux dans le milieu entre les différents compartiments ; le compartiment de réserve contient un milieu de culture frais et sans agent antifongique, le compartiment central contient le milieu de culture avec *Candida albicans* et l'antifongique (GM 237354) ajouté à des concentrations variables, le compartiment de résidus recueille le milieu de culture usé provenant du compartiment central. Le modèle PK *in vivo* est un modèle à un compartiment avec une absorption et une élimination de premier ordre. Les schémas posologiques simulés dans le modèle *in vitro* sont 2,5, 10 et 40mg/kg (réalisés avec l'aide des concentrations du modèle *in vivo*). Le modèle PD se base sur l'effet du GM 237354 mesuré par la charge fongique dans les 2 modèles à la fin de la période de traitement, pour chaque schéma posologique en comptant le nombre de CFU, qui sera exprimé en log CFU/g de tissu rénal dans le modèle *in vivo* et en log CFU/ml dans le modèle *in vitro*. Les concentrations mesurées *in vivo* dans le modèle murin étaient proches de celles simulées à partir des données *in vitro* pour le schéma posologique à 40mg/kg. Une bonne corrélation a été observée entre les effets antifongiques *in vivo* et *in vitro* du GM 237354 mais uniquement lorsque les concentrations libres (non liées aux protéines plasmatiques) ont été utilisées. Le GM 237354 a montré une réduction de 3 log de la charge fongique à la fois *in vivo* et *in vitro*.

Le modèle PK/PD *in vitro* pourrait ainsi être un outil puissant pour évaluer l'efficacité des agents anti-infectieux avant de les tester sur les animaux et les humains (57). En utilisant un modèle *in vitro* dynamique qui simule les profils PK observés *in vivo*, il est possible de réduire le nombre d'animaux nécessaires pour évaluer l'efficacité d'un médicament, accélérant ainsi le processus de développement du médicament.

Antimycobactériens

Les 2 études retrouvées ont pour objectif de déterminer une dose efficace.

Par exemple dans l'étude de Gumbo et al(37), leur objectif est de développer un modèle PK/PD *in vitro* pour étudier l'activité stérilisante (capacité à détruire les bacilles dormants ayant une activité métabolique faible) du pyrazinamide contre *mycobacterium tuberculosis*, puis, à l'aide de ce modèle et de la simulation de Monte Carlo, d'identifier les doses optimales à administrer pour obtenir un effet stérilisant. Le modèle PK choisi est basé sur un modèle retrouvé dans la littérature, c'est à un modèle à un compartiment avec une élimination de premier ordre. Les schémas posologiques simulés sont : 7.5, 15, 30, 60, 90, and 120 mg/kg/j pendant 28j. Le modèle PD est basé sur la réduction du log₁₀ CFU/ml/j, ce qui correspond au taux d'activité stérilisante. Le modèle PK/PD *in vitro* de l'effet stérilisant utilise un hollow-fibre system model, système reposant sur l'utilisation de fibres creuses, qui sont de minuscules tubes cylindriques avec des parois poreuses, ressemblant à des capillaires sanguins, utilisés notamment en culture cellulaire par leur capacité à simuler des conditions *in vivo*. Ce modèle PK/PD utilise un modèle

sigmoïde à effet maximal inhibiteur de type Hill pour décrire l'effet stérilisant de la pyrazinamide contre *M. tuberculosis*.

Les auteurs ont ainsi développé un modèle PK-PD *in vitro* qui peut être utilisé pour examiner l'activité stérilisante des médicaments antituberculeux et ils ont montré que l'activité bactéricide du pyrazinamide était liée à la relation AUC/CMI. Les simulations de Monte Carlo indiquent que des doses plus élevées de pyrazinamide, au-delà des recommandations actuelles (entre 1,5 et 2g/j), pourraient donner de meilleurs résultats en termes d'activité stérilisante (37). La modélisation PK/PD a donc permis ici de simuler des conditions cliniques en tenant compte des variations interindividuelles et donc d'effectuer une optimisation des schémas posologiques en utilisant un modèle *in vitro*.

Etudes animales *in vivo*

Sont présentées dans le tableau 2 le résumé des études issues de notre analyse appliquées à des études PK/PD *in vivo*. Le tableau inclut les auteurs et l'année de l'article, la classe de médicament impliqué, la description des modèles PK et PD et les applications.

Tableau 2 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications dans les études sur un modèle animal

Authors	ATC Class	DCI	Model PK	Model PD	Application
Chauzy et al, 2022 (58)	Antibacterials for systemic use	Polymyxin B (PMB)	Two-compartment model with saturable absorption and linear elimination	Logistic function for bacterial growth and a power function to describe the relationship between unbound PMB concentrations and the antimicrobial effect, with an additional function to account for the impact of inoculum size.	An inoculum effect (IE) of <i>Acinetobacter baumannii</i> on polymyxin B was confirmed <i>in vivo</i> , although less pronounced than the <i>in vitro</i> IE. The <i>in vivo</i> IE was moderate, with a 48% increase in the initial killing half-life of PMB when the starting inoculum increased from 10^5 to 10^7 CFU/thigh.
Yadav et al, 2017 (59)	Antibacterials for systemic use	Imipenem-plus-tobramycin	One-compartment models	Life cycle growth model to describe bacterial replication and growth Mechanistic synergy term to model the permeabilizing effect of tobramycin on the bacterial outer membrane	The optimized combination regimens of imipenem and tobramycin demonstrated substantially enhanced bacterial killing and suppression of resistance compared to monotherapies in the murine thigh infection model.
Aye et al, 2020 (60)	Antibacterials for systemic use	Polymyxin B, rifampin, and amikacin	Monocompartmental	Neutropenic mouse thigh infection model	In the mouse thigh infection model, the triple combination resulted in a significant reduction in bacterial burden compared to polymyxin B monotherapy for all six isolates tested.
Kovanda et al, 2016 (61) *	Antimycotics for systemic use	Isavuconazole	Two-compartment	Pharmacodynamic response measured by galactomannan index (GMI)	The two highest doses of isavuconazole (ISAV40 and ISAV60) significantly reduced residual fungal burden, lung weights, and pulmonary infarct scores, and the highest dose significantly prolonged survival, compared to untreated controls.
Langdon et al, 2010 (62)	NA	PF-00821385	One-compartment with linear absorption and clearance	Linear PK-PD models to describe the relationship between drug concentration and heart rate/pulse rate in dogs Inclusion of circadian variation in heart rate/pulse rate using a cosine function	The study demonstrates the potential for using translational PK-PD modeling to predict clinical effects from pre-clinical data and improve the efficiency and safety of clinical trials.
Mccarthy et al, 2016 (63)	Antiprotozoals	Mefloquine	A two-compartment PK model for the mouse data	Parasite reduction ratio (PRR) estimates were calculated	Linking mouse and human challenge models can accelerate the development of new antimalarial drugs by providing critical data to guide clinical trials.
Bueno et al, 2008 (64)	NA	LY2157299	Two compartments model	An indirect response model to relate plasma concentrations of LY2157299 to the biomarker psmad	The semi-mechanistic PK/PD model provides insights into the mechanisms

					of signal transduction associated with the TGF-beta type I receptor.
Kobuchi et al, 2014 (65)	Antineoplastic agents	5-fluorouracil	A two-compartment PK model with Michaelis-Menten elimination	Simplified PD model consisting of a precursor production compartment and a circulating blood cell compartment, using a linear drug effect model with the 5-FU concentration in the peripheral compartment (C2) as the drug effect.	PK-PD model-based simulations, considering different 5-FU dosing regimens and DPD (dihydropyrimidine deshydrogenase) activity levels, can be used to predict the severity of erythropenia and determine optimal dosing strategies.
Higgins et al, 2014 (66)	NA	MDM2	One-compartment pharmacokinetic model with nonlinear bioavailability and first-order absorption and elimination	Signal distribution model to capture the delayed drug effects relative to the observed antitumor effect	Intermittent dosing schedules of the MDM2 antagonist RG7388 can achieve antitumor activity equivalent to continuous dosing, while potentially improving tolerability.
Bonifacio et al, 2020 (67)	NA	AVB-S6-500	Two-compartment model with parallel linear and nonlinear clearance pathways	PD : abrogation of serum GAS6 levels related to antitumor effect	The model-predicted PK and PD outcomes were generally accurate when compared to the observed data in the FIH study. In summary, FIH dosing predictions based on PK/PD modelling of nonclinical data in a relevant species were successful for AVB-S6-500
Pierrillas et al, 2018 (68)	NA	S 55746	Two-compartment model with saturable absorption and elimination, described using Michaelis-Menten equations	Effect compartment to account for delay between plasma concentration and caspase activity Receptor occupancy model to describe inhibition of Bcl-2 by the drug Indirect effect model to capture caspase kinetics Tumor growth model: Biphasic model with an all-or-none effect of caspase activity on tumor growth	The model assumes an "all or none" effect of caspase activity on tumor growth, where apoptosis is initiated once a certain caspase activity threshold is exceeded.
Park et al, 2017 (69)	NA	AGM-130	Two-compartment model with linear elimination	Modified Simeoni tumor growth inhibition model	This is reported to be the first time this approach has been used to predict efficacious doses before the first-in-human trial for a cancer drug.
Getman et al, 2005 (70)	NA	Anti-fern antibody 4C9	A three-compartment, mammillary pharmacokinetic	Hill-type stimulation function to characterize the dose-dependent effects of the anti-fern antibody 4C9 on the disposition of the model antibody (anti-methotrexate igg) AMI	The anti-fern antibody 4C9 increased the systemic clearance of the model antibody AMI in a dose-dependent manner in rats.

Concernant les 13 études retrouvées sur des modèles animaux *in vivo*, 3 concernent des antibiotiques, 1 des antifongiques, 1 des antiprotozoaires, 1 des antinéoplasiques et 7 des médicaments en développement sans classes ATC. Une étude de chaque classe ATC ainsi qu'une étude pour les médicaments en développement est détaillée ci-dessous, basé sur l'innovation de l'approche PK/PD et l'impact qu'elle a eu.

Antibiotiques

L'objectif de Yadav et al(59), est d'évaluer la synergie de l'association imipénème tobramycine (précédemment optimisée par des modèles *in vitro*) contre une souche de *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante dans un modèle *in vivo* murin et de quantifier la réduction de la charge bactérienne. L'administration est sous-cutanée pour l'imipénème et la tobramycine, le modèle PK est un modèle à un compartiment avec une absorption et une élimination de premier ordre pour les 2 antibiotiques. Les schémas posologiques testés sur la souris sont 60 and 77 mg/kg/2h d'imipénème afin de reproduire la posologie simulée de 4 ou 5 g/j chez l'homme dans une étude antérieure, tandis que celui de la tobramycine est de 73 mg/kg/j chez la souris pour correspondre à 7 mg/kg chez l'homme. Le modèle PD a été conçu pour inclure deux populations bactériennes avec des sensibilités différentes à l'imipénème et à la tobramycine. Chaque population bactérienne a été décrite par un modèle de croissance à deux états (un état végétatif et un état de réplication). Ce modèle PD permet de décrire la dynamique de la réduction bactérienne et de la repousse sous imipénème et tobramycine. Tandis que le modèle de synergie mécanistique montre l'effet de la tobramycine sur la perméabilisation de la membrane externe bactérienne. L'association d'imipénème/tobramycine a démontré une amélioration significative de la réduction bactérienne *in vivo* contre une souche de *Pseudomonas aeruginosa* résistante aux carbapénèmes et aux aminoglycosides. Ces combinaisons ont montré une activité bactéricide supérieure comparée aux monothérapies individuelles. Le modèle mécanistique a montré que la tobramycine augmentait la concentration de l'imipénème au niveau du site cible en perméabilisant la membrane externe de la bactérie(59).

La modélisation PK/PD a donc permis ici de déterminer des synergies contre des souches bactériennes résistantes et ainsi optimiser les schémas posologiques.

Antifongiques

Le but de l'étude de Kovanda *et al*(61), est d'explorer la relation exposition-réponse de l'isavuconazole pour un nouveau biomarqueur dans un modèle expérimental d'aspergillose pulmonaire invasive sur des lapins, en utilisant la suppression de l'indice de galactomannane (GMI) comme marqueur de la clairance de la maladie. Le modèle POP-PK chez le lapin était à deux compartiments et avec une absorption de premier ordre. L'isavuconazole chez le lapin a été administré par voie orale à des doses de 20 mg/kg, 40 mg/kg, et 60 mg/kg par jour et une dose de charge à 90 mg/kg a été administrée le premier jour du traitement. Le modèle PK chez l'homme a été construit à partir des données d'un essai clinique de phase 3 chez des patients atteints d'aspergillose invasive ou d'autres infections fongiques. L'isavuconazole a été administré par voie IV les 2 premiers jours (à la posologie de 200mg/8h) puis par voie orale ou IV (à la posologie de 200mg/j). Le modèle PK était un modèle à 2 compartiments avec une absorption de premier ordre. La suppression du GMI a été utilisée pour la pharmacodynamie. Un modèle sigmoïde inhibiteur E_{max} a été construit pour établir la relation PK/PD entre AUC/CMI et la réponse (GMI). Les

résultats montrent que la diminution du GMI est dose dépendant et donc que l'AUC/CMI de l'isavuconazole est un bon prédicteur de la suppression du GMI notamment à des ratio AUC/CMI > 30 (lorsque qu'il est égal ou supérieur à 30 cela signifie que le traitement est efficace), ce qui confirme son efficacité antifongique sur l'aspergillose pulmonaire invasive du lapin. L'étude a démontré que des niveaux d'exposition plus élevés à l'isavuconazole sont associés à une réduction de la charge fongique résiduelle. Les simulations de Monte Carlo chez l'homme ont permis de déterminer une AUC moyenne de 82.6 ± 33.0 mg h/L. La modélisation, grâce aux simulations de Monte Carlo, a permis de relier les résultats des essais sur les animaux aux données PK de la population humaine issues de l'essai clinique SECURE; cela a permis de déterminer que la cible à atteindre en termes d'efficacité est la réduction de 50% du GMI car l'exposition chez le lapin permettant d'atteindre cette réduction était comparable à celle retrouvée chez l'homme et cela a également permis de déterminer que l'isavuconazole est aussi efficace que le voriconazole pour réduire la mortalité globale dans le traitement de l'aspergillose invasive. Les auteurs ont donc montré que les cibles PK/PD obtenues dans le modèle animal étaient pertinentes pour l'efficacité clinique chez l'homme. (61).

Les modèles PK/PD développés dans le cadre des études chez les animaux peuvent être utilisés pour faire le lien avec les données humaines à travers des simulations de Monte Carlo. Cette approche permet de prédire comment les résultats obtenus chez l'animal peuvent être appliqués aux humains, ce qui est essentiel pour définir des schémas posologiques efficaces.

Antiprotosoaires

L'objectif de l'étude de McCarthy *et al*(63), est d'évaluer le potentiel translationnel de l'utilisation combiné de 2 modèles en comparant les résultats PK/PD des 2 modèles. La molécule qui a été utilisée est la méfloquine (un antipaludéen). Le premier modèle est celui d'une souris immunodéficiente NOD SCID IL-2R γ ^{-/-} (NSG), greffée avec des érythrocytes humains et donc susceptible d'être infecté par *P. falciparum*. Le second modèle est celui d'un paludisme au stade érythrocytaire induit expérimentalement (IBSM) chez l'homme afin d'étudier l'activité des médicaments antipaludéens contre la phase érythrocytaire du parasite. Le modèle pharmacocinétique utilisé chez la souris est un modèle à deux compartiments avec absorption de premier ordre, tandis que pour le modèle IBSM chez l'homme, une analyse non compartimentale a été effectuée. Trois schémas posologiques ont été testés chez l'homme (5 mg/kg, 10 mg/kg, et 15 mg/kg) par voie orale. Tandis que pour le modèle murin, la voie orale (0.2, 1, 2.5, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 70 mg/kg 1 fois/j) et IV (bolus unique de 1mg/kg et 1 bolus de 20mg/kg) ont été testés. La pharmacodynamie était basée sur l'estimation du taux de réduction des parasites (PRR) c'est-à-dire le rapport entre le nombre initial de parasites et le nombre de parasites restant après un certain temps de traitement, exprimé en log dans cette étude. Le modèle PK/PD utilisé dans l'étude est

basé sur des équations différentielles prenant en compte la croissance et la clairance des parasites en fonction de la concentration du médicament. La portion PD du modèle inclut une croissance de premier ordre caractérisée avec les animaux témoins et un effet du médicament caractérisé par une élimination de premier ordre de la parasitémie avec une fonction de phase de latence pour décrire la constante de taux d'élimination. Pour le modèle NSG, une réponse dose-dépendante avec un délai d'apparition de l'effet a été observée. Pour le modèle IBSM, la relation dose-réponse était apparente avec la méfloquine ralentissant la croissance du parasite à la dose la plus faible mais n'entraînant pas de clairance, nécessitant un traitement de sauvetage après 60 heures. À la dose intermédiaire, une réduction transitoire de la parasitémie a été observée jusqu'à environ 96 heures. À la dose la plus élevée, la clairance de la parasitémie sans recrudescence a été observée. Les concentrations inhibitrices médiane *in vivo* (IC50) étaient estimées à 768 ng/ml et 667 ng/ml dans les modèles NSG et IBSM, respectivement. La IC50 *in vivo* de la méfloquine mesurée dans le modèle murin est proche de la valeur estimée chez l'homme, ce qui indique une bonne transposition entre les modèles. Les auteurs ont conclu que, l'établissement d'un lien entre les modèles de souris et les modèles humains peut accélérer le développement de nouveaux médicaments antipaludéens en fournissant des données essentielles pour guider les essais cliniques (63)

La modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) est ainsi un outil essentiel dans la transposition des résultats des études précliniques (chez l'animal) à l'humain. Notamment en permettant la prédiction des doses efficaces chez l'humain en se basant sur les données obtenues chez l'animal et en optimisant les protocoles des essais cliniques.

Antinéoplasiques

L'objectif principal de l'étude de Kobuchi et al(65), est de développer un modèle PK/PD pour décrire les altérations du nombre d'érythrocytes, des concentrations en hémoglobine (Hb) et des niveaux d'hématocrite chez les rats après l'administration de 5-fluorouracile. L'objectif secondaire était de prédire la sévérité et la durée de l'érythropénie induite par différentes doses de 5-FU par voie IV afin de déterminer le schéma posologique le plus adéquat. Le modèle PK est à deux compartiments avec une élimination non linéaire de Michaelis-Menten. Les schémas posologiques 5, 10, et 20 mg/kg ont été testés après administration IV chez des rats. Le modèle pharmacodynamique (PD) utilisé dans cette étude est basé sur un modèle semi-physiologique de la myélosuppression suite à une chimiothérapie anticancéreuse. Il comprend un compartiment de production de précurseurs et un compartiment représentant les cellules sanguines circulantes. Concernant le modèle PK/PD, l'effet du médicament sur la production des précurseurs est modélisé par une fonction linéaire de la concentration du médicament dans le compartiment périphérique. Le modèle a montré des corrélations linéaires fortes entre l'AUC du 5-FU et la C_{nadir} (valeur du nadir) dans les comptes d'érythrocytes, les concentrations en Hb et les niveaux d'hématocrite. Les auteurs ont conclu que des simulations basées sur un modèle PK-PD, prenant en compte différents

schémas posologiques de 5-FU peuvent être utilisées pour prédire la sévérité de l'érythropénie et déterminer les schémas posologiques optimaux (65).

La modélisation PK/PD a permis de déterminer les concentrations toxiques dans un modèle animal et donc d'identifier des schémas posologiques optimaux pour les études cliniques.

Molécules en développement

Le but de l'étude de Langdon *et al*(62), est d'évaluer la translation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) pour les effets d'un nouvel agent anti-VIH, le PF-00821385, sur la fréquence cardiaque (FC) chez le chien et l'homme. En effet, des observations faites lors des études précliniques, ont montré des changements significatifs de la fréquence cardiaque chez les chiens. Cela a donc conduit à cette étude pour explorer plus en détail le profil de sécurité cardiovasculaire du médicament, à la fois chez les chiens et chez les humains, pour mieux comprendre les risques et pour optimiser la conception des essais cliniques humains ultérieurs. Le modèle PK est un modèle à un compartiment pour le chien et deux compartiments pour l'homme avec une absorption de premier ordre pour décrire la pharmacocinétique du PF-00821385 chez le chien et l'homme. Un modèle linéaire PK a été utilisé ici pour décrire la relation entre la concentration du médicament et la FC chez le chien et l'homme. Au niveau de la PD la variation de la FC dans le temps a été modélisée à l'aide d'une fonction cosinus unique avec une période de 24h. La relation PK-PD pour l'effet du PF-00821385 sur la fréquence cardiaque était similaire chez les chiens et les humains, avec une relation concentration-réponse linéaire observée chez les deux espèces. Le modèle PK-PD préclinique aurait pu être utilisé pour optimiser la conception de l'essai clinique pour le PF-00821385, permettant potentiellement une escalade de doses moins conservatrice. L'étude démontre le potentiel d'utilisation de la modélisation PK-PD translationnelle pour prédire les effets indésirables à partir de données précliniques et améliorer la sécurité des essais cliniques(62).

La PK/PD a donc permis de prédire les effets indésirables en fonction de la concentration chez le chien et de translater cette relation chez l'homme, permettant ainsi d'optimiser les essais cliniques chez l'homme et d'identifier des doses initiales sûres.

3.1.3.1.2 Études cliniques

Dans le cadre des études cliniques, la modélisation PK/PD a une importance majeure. Elle est utilisée afin de prédire les doses efficaces et les doses maximales tolérées, d'évaluer les interactions médicamenteuses, d'évaluer les paramètres PK et PD chez l'humain, ainsi que d'évaluer la variabilité PK et PD.

Le tableau 3 inclut les auteurs et l'année de l'article, la classe de médicament impliqué, la description des modèles PK et PD et les applications.

Tableau 3 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications dans les études cliniques

Auteurs	ATC Class	DCI	Model PK	Model PD	Application
Kim et al, 2017 (71)	Antidepressants	Escitalopram	Two-compartment model with first-order absorption and elimination	The direct link Emax model was chosen for the final PK-PD model. The model parameters included EC50 values and Hill coefficients, which were significantly different between the putamen and the dorsal raphe nucleus	Escitalopram at approved doses occupies less SERT than expected, with higher occupancy in the dorsal raphe nucleus compared to the putamen. Doses higher than 20 mg are required to achieve 80% or greater SERT occupancy.
Aymard et al, 2003 (72)	Anti-parkinson drugs	Apomorphine	Bi-compartmental model with zero-order absorption	Sigmoid E max model to predict APO and GH concentrations accurately, with a dose-dependent relationship between APO concentration and GH concentration.	The study suggests that the APO-GH challenge test could be an optimal test to assess GH secretion in clinical practice, with APO being well tolerated up to the 10 µg/kg dose and showing immediate effects on GH secretion.
Van Esdonk et al, 2019 (73)	NA	BIM23B065	2-compartment model with first order absorption and combined first-order and nonlinear elimination kinetics	Effect of BIM23B065 on reducing the rate-pressure product (RPP), the tolerance to cardiovascular effects after prolonged exposure, and the circadian rhythm of the RPP Emax model for RPP	BIM23B065 (métabolite) showed a significant reduction in the rate-pressure product (RPP) after administration, with the effect diminishing over time due to tolerance to the cardiovascular effects
Bakker et al, 2021 (74)	Anti-parkinson drugs	Biperiden	2-compartment model with linear elimination	PD results of the adaptive tracking test and n-back test were included in a population The population PK-PD analysis quantified multiple significant concentration-effect relationships. An inhibitory direct linear concentration-related effect on the adaptive tracking On the reaction time of the n-back 0-back condition, a sigmoid Emax drug effect was best fitted for this purpose	Biperiden doses of 2 and 4 mg were very well tolerated and especially 4 mg biperiden caused clear temporary PD effects in different CNS domains, including decline in cognitive function. The PD effects are concentration Related and are therefore explained by the pharmacological mechanism of biperiden
Kim et al, 2012 (75)	Antipsychotics	Aripiprazole	Two-compartment model with first order absorption and elimination	The concentration-occupancy relationship was characterized using the Emax model	The study highlights the necessity of PK-PD modeling for a reliable prediction of brain occupancy by antipsychotics.
Ivaturi et al, 2017 (76)	Antipsychotics	Risperidone	Two-compartment model with two first-order elimination processes described the plasma disposition of risperidone; systemically available risperidone was partly converted to 9-OH risperidone (kr9) and partly eliminated by other routes (krel). Plasma elimination of 9-OH risperidone after RBP-7000 administration was described by a one-compartment model with first-order elimination (k9el).	Drug-effect models to establish the relationship between total active moiety exposure and PANSS or CGI-S scores.	The Phase 3 study demonstrated statistically significant efficacy of RBP-7000 on primary and secondary endpoints, with both doses (90 mg and 120 mg) showing significant improvement compared to placebo.

			This model has a dual absorption process		
Gidal et al, 2018 (77)	Antiepileptics	Eslicarbazepine	One compartment model with first-order absorption and elimination. .Eslicarbazepine apparent oral clearance (CL/F) increased with increasing body weight, increasing dose of concomitant CBZ, and with concomitant use of phenobarbital or phenobarbital-like	E _{max} model for seizure frequency A predictive model relating serum sodium concentration	Eslicarbazepine exposure influenced seizure frequency, and probability of response, with better efficacy outcomes in patients not from Western Europe and those not taking CBZ at baseline. Higher eslicarbazepine exposure was associated with a lower probability of treatment-emergent adverse events.
Van Esdonk et al, 2018 (78)	Antiepileptics	Pregabalin	One-compartment model with linear elimination kinetics, lag time and proportional residual error. The allometric WT scaling of V _d and CL	Cold pressor: linear model Electrical stimulation: E _{max} Pressure pain. : linéaire mais modèle pas poursuivi car trop variabilité IIV Heat pain : linéaire mais modèle pas poursuivi car trop variabilité IIV	The main findings of the study include the successful quantification of the concentration-effect relationship of pregabalin using a battery of pain models in healthy subjects, providing valuable insights into the analgesic effects of the drug
Li et al, 2012 (79)	Antibacterials for systemic use	Antofloxacin	Two-compartment model with first-order absorption	PD model : AUC/MIC	Based on the PK-PD analysis, a dosing regimen of a 400 mg loading dose followed by a 200 mg maintenance dose was recommended and confirmed to be effective in a phase II clinical trial.
Meagher et al, 2004 (80)	Antibacterials for systemic use	Ciprofloxacin	Bicompartmental model with lag time	The drug effect is modeled to increase the rate constant for bacterial death (K _d) according to a Hill-type model	The once-daily extended-release (XR) formulation of ciprofloxacin showed a moderate advantage in antibacterial effect compared to the immediate-release (IR) formulation at an MIC of 0.5 mg/liter, despite similar AUC values, likely due to the higher peak concentrations achieved with the XR formulation
Ji et al, 2020 (81)	Antibacterials for systemic use	Benapenem	Two-compartment model	%f>MIC was ultimately used as the PK/PD index in this study.	The PK/PD cutoff value of benapenem was determined to be 1 mg/liter at a %f>MIC of 60% when given at a dose of 1,000 mg/day by i.v. Drip for 0.5 h.
Li et al, 2020 (82)	Antibacterials for systemic use	Contezolid (MRX-1)	2-compartment PK model with first-order elimination	Monte Carlo simulation to evaluate the probability of target attainment (PTA) and cumulative fraction of response (CFR) for the two dosing regimens PK/PD target fauc0-24/MIC.	MRX-1 dosing regimens of 600 mg or 800 mg BID for 14 days showed satisfactory efficacy against methicillin-resistant S aureus.
Li et al, 2019 (83)	Antibacterials for systemic use	Ceftaroline Fosamil	2-compartment disposition model for ceftaroline fosamil and a 2-compartment disposition model for ceftaroline	The percentage of time during the dosing interval that free drug plasma concentrations exceed the minimum inhibitory concentration of the bacteria (%f>MIC)	High probabilities of target attainment (90-100%) were achieved for key pathogens causing community-acquired pneumonia in Asian patients treated with ceftaroline fosamil.
Wicha et al, 2019 (84)	Antibacterials for systemic use	Moxifloxacin	2-compartment population pharmacokinetic. The model included combined residual error	The determined fauc values from the study patients were related to The MIC values of all isolated pathogens of all patients. The resulting fauc/minimum inhibitory	Penetration of moxifloxacin into pancreatic juice was substantial, with higher exposure in pancreatic juice than in serum

			components, total body weight on Q and procalcitonin on V2	concentration (MIC) values were compared to relevant PK/PD breakpoints for MXF indicative for therapeutic success	
Alsultan et al, 2017 (85)	NA	AZD-5847	Two-compartment model with linear elimination and a lag time for absorption	AUC ₀₋₂₄ /MIC and the time the free concentration was above MIC (ftmic) for different oxazolidinones	Our simulations show that AZD-5847 has less favorable PK/PD than those of the other oxazolidinones. The fauc/MIC was 3-fold higher for linezolid at 600 mg BID than for AZD-5847 at 800 mg BID. The fauc/MIC was also higher for the sutezolid at 1,200 mg QD than for AZD-5847 at 800 mg BID
Meagher et al, 2007 (86)	Antibacterials for systemic use	Tigecycline	Two-compartment population PK model with zero-order input and first-order elimination. The model parameters (clearance) were related to body weight, creatinine clearance, and gender	AUC ₂₄ /MIC ratios	The AUC ₂₄ /MIC ratio was highly predictive of microbiological success, both as a categorical variable at a breakpoint of 17.9 and as a continuous variable.
Jiang et al, 2017 (87)	Antimycobacterials	Rifampicin	1-compartment model with first-order absorption (ka) and elimination plus lag time (tlag)	Simulate plasma 4βhc concentration as a result of weak, moderate, and strong CYP3A4 induction potencies over different treatment duration Emax model	A new drug candidate can likely be classified as a weak, moderate, or strong CYP3A inducer if baseline-normalized plasma 4βhc increases by <1.13-, 1.13-to 2.10-, or >2.10-fold, respectively, after 14 days of dosing.
Schuck, et al, 2005 (88)	Antibacterials for systemic use	Ciprofloxacin	One-compartment body model with first order absorption and elimination,	AUC ₂₄ /MIC ratio The PK/PD model used in this study was the "new adaptive E max model", which included parameters for the bacterial growth rate constant (k0), maximum kill rate constant (K max), and EC50	The 1,000 mg extended-release (XR) once-daily dosing regimen of ciprofloxacin is therapeutically equivalent to the 500 mg immediate-release (IR) twice-daily regimen for treating infections caused by E. Coli.
Iyer et al, 2002 (89)	NA	RWJ-270201 (BCX-1812)	2-compartmental open model with first-order absorption and elimination	Integrated PK and PD data using an empirical equation relating viral growth and drug effect	Both the loading dose and the standard dose regimens of RWJ-270201 (BCX-1812) were found to be efficacious against influenza A and B viruses.
Krystal et al, 2022 (90)	NA	GSK3732394	One-compartment PK model with a lag time (Tlag) for absorption	Relationship between GSK3732394 concentration and CD4 receptor occupancy (RO)	The PK/PD data showed that a very high weekly dose of 2000 mg would be needed to achieve the target 90% CD4 receptor occupancy, which was deemed infeasible, leading to early termination of the study.
Rosario et al, 2005 (91)	Antivirals for systemic use	Maraviroc	A two-compartment model with first-order absorption, a correction factor for absorption rate, and a saturable first-pass metabolism	Sigmoid Emax model to link plasma concentrations to virus replication inhibition	The PK-PD-disease model was used to estimate the possible range of active oral doses for maraviroc in HIV-positive patients before any clinical trials were conducted.
Patel et al, 2019 (92)	Antivirals for systemic use	Lumicitabine	A dual absorption model followed by a two-compartment disposition	Emax model describing inhibition of Respiratory syncytial virus (RSV) viral production by nucleoside triphosphate (NTP)	The semi-mechanistic model developed in the study can be used to guide dose selection for lumicitabine in both adult and pediatric patients.

Rayne et al, 2013 (93)	Antivirals for systemic use	Oseltamivir	Two-compartment model for oseltamivir and a one-compartment model for the active metabolite oseltamivir carboxylate, with first-order absorption and first-order elimination	The continuous efficacy endpoints included composite symptom score AUC, viral titer AUC, and peak viral titer. The composite symptom score was calculated using seven individual symptom scores	The study provided the first demonstration of exposure-response relationships for the efficacy of oseltamivir against influenza. The study suggests that oseltamivir exposures beyond the approved dosing regimen may provide enhanced efficacy.
Chigutsa et al, 2021 (94)	NA	Bamlanivimab and Etesevimab	Two-compartment PK model	Target-cell limited viral dynamic model with an Emax drug effect	The optimal doses of bamlanivimab and etesevimab that result in at least 90% of patients achieving serum drug concentrations for 90% of maximum drug effect for at least 28 days are 700 mg and 1,400 mg, respectively. Earlier administration of the antibodies (within 1 day or 4 days of symptom onset) results in greater reductions in viral load compared to placebo, demonstrating the importance of timely treatment.
Homkham et al, 2019 (95)	Antivirals for systemic use	Efavirenz	One-compartment model with delayed absorption via two transit compartments	HIV-1 RNA loads and CD4 cell counts	An inhibitory score (IS EFV) that accounted for both efavirenz plasma concentrations and viral susceptibilities was a better predictor of viral replication risk than just using efavirenz plasma concentrations alone. The traditional target threshold of efavirenz plasma concentration <1.0 mg/L may not be the optimal marker for predicting viral replication risk, and the IS EFV was a superior predictor.
Hien et al, 2017 (96)	NA	Cipargamin	One-compartment PK model with flexible transit-absorption. Body weight was incorporated as a fixed allometric function on the clearance and volume parameters	Characterize the relationship between drug exposure and parasite killing	The predicted median in vivo MIC of cipargamin was 0.126 ng/ml (range 0.038 to 0.803 ng/ml).
Bach et al, 2022 (97)	NA	Oxfendazole	One-compartment model	Life span indirect response model with inhibition of red blood cell synthesis	Population pharmacokinetic-pharmacodynamic (popk/PD) model to characterize the pharmacokinetics of oxfendazole and its effect on hemoglobin concentrations in healthy adults.
Krause et al, 2016 (98)	NA	Actelion-451840	Two-compartment model with absorption lag time and first-order absorption and elimination	The subject specific parasite reduction rate over a 48 h period (PRR48,i.e. The fold-reduction in parasitaemia over a 48 h period (the asexual life cycle of the parasite) after removing potential lag and tail phases), denoting the drug-specific killing rate	The study demonstrated the utility of an induced blood stage malaria challenge model for evaluating the antimalarial activity of a new drug early in development.
Kathman et al, 2007 (99)	NA	Ispinesib	Two-compartment model	Semimechanistic model was used to describe the impact of ispinesib on ANC (absolute neutrophil count)	The authors developed a Bayesian population PK-PD model to characterize the relationship between ispinesib concentration and changes in absolute neutrophil counts (ANC). The developed model can be used

					to examine different schedules, doses, and infusion times of ispinesib, and was used to predict the relationship between dose and ANC
Fetterly et al, 2008 (100)	Antineoplastic agents	Paclitaxel	Three-compartment pharmacokinetic model	The key model parameters estimated were: mean transit time (MTT), slope of the inhibitory effect of paclitaxel on progenitor cell proliferation (SLOPE), baseline neutrophil count (ANC ₀), a feed back mechanism that modulates the rebound effect based on the circulating neutrophil count. The feedback mechanism is modeled as $[ANC_0 / ANC]B$	The maximum tolerated dose (MTD) of liposome-entrapped paclitaxel easy-to-use (LEP-ETU) was identified as 325 mg/m ² , with dose-limiting toxicities (dlts) of febrile neutropenia and neuropathy at 375 mg/m ² .
Li et al, 2008 (101)	NA	5,6-Dimethylxanthone-4-Acetic Acid (DMXAA)	Three-compartment model with saturable (Michaelis-Menten) elimination	Stimulatory Emax model for the PD component relating DMXAA concentrations to the biomarker 5-HIAA (5-hydroxyindole-3-acetic acid)	The PK-PD model, with 5-HIAA as a biomarker, supports the use of DMXAA dose of 1,000 to 2,000 mg/m ² in phase II studies, and provides an example of how PK-PD models can be used to aid in selection of drug doses for phase II evaluation.
Puchalski et al, 2010 (102)	Immunosuppressants	Siltuximab	Two-compartment model with first-order elimination	Inhibitory indirect response PD model to characterize the relationship between siltuximab concentrations and CRP levels	Simulations based on the PK/PD modeling indicated that 6 mg/kg every 2 weeks or 9 mg/kg every 3 weeks would effectively suppress CRP levels.
Doi et al, 2017 (103)	NA	NC-6004 and gemcitabine	Two-compartment model with first-order elimination	Egfr time course	The PK/PD model also explained the time course for egfr after the first dose, as well as the significant decrease in amplification after repeated administrations. The egfr decrease was thought to reach saturation at 100 mg/m ²
Keizer et al, 2010 (104)	NA	E7080	Two-compartment model with sequential zero- and first-order absorption and first-order elimination	For the blood pressure model, they used indirect response models, including an effect-compartment model, a turnover model, and a combined effect-compartment and turnover model. For the proteinuria model, they evaluated a proportional odds model and a Markov transition model	The model was able to capture the exposure-response relationship for both blood pressure and the probability of experiencing proteinuria, and the predictive checks showed the model described the observed clinical data with satisfactory precision.
Yu et al, 2022 (105)	Antineoplastic agents	Palbociclib	2-compartment model.	The effect of palbociclib on the biomarkers was modeled using a maximum inhibition model	Lower baseline TK1 levels and lower simulated minimum TK1 levels after treatment were associated with longer progression-free survival in patients with advanced breast cancer treated with palbociclib
Trocóniz et al, 2006 (106)	NA	Diffamotecan	Three-compartment model with first order elimination. Covariates body surface area (BSA) for V _c , and SEX for V _{P1} ,	PD (neutropenic effect) model: Describe the time course of the neutropenic effects of diflomotecan	The maximum tolerated dose (MTD) of diflomotecan administered as a 20-min IV infusion every 3 weeks is 5 mg/m ² , and the recommended dose (RD) is 4 mg/m ² .
Janssen et al, 2020 (107)	Antineoplastic agents	Bortezomib	Two-compartment model with linear elimination, with a Langmuir binding model to describe the increased	Direct effect model with a sigmoidal maximal inhibitory effect, Decreases in 20S proteasome activity after bortezomib administration	The semi-physiological model adequately described the nonlinear pharmacokinetics and pharmacodynamics of bortezomib in pediatric patients, and can be used to further optimize dosing.

			concentrations in the second week		
Powderly et al, 2021 (108)	NA	Budigalimab	Two-compartment model. The model included an effect of body weight on clearance and volume	Exposure-safety analysis : All reported adverse events, including immune-related events, With maximum grade, were evaluated for trends with respect to budigalimab exposures. In vitro data on PD-1 receptor saturation and PD-L1 blockade.	Budigalimab can be safely administered at doses of 1-10 mg/kg Q2W (intravenously every 2 weeks), 250 mg Q2W, and 500 mg Q4W, with no differences in safety between Western and Japanese patients.
Wu et al, 2012	NA	Pegylated liposomal CKD-602 (S-CKD602)	One compartment model with Michaelis-Menten kinetics	A myelosuppression-based model based on the model developed by Friberg et al. That describes the effect of the drug on monocyte counts without the bidirectional interaction. A mechanism-based PK-PD model that incorporates the bidirectional interaction between the pegylated liposomal drug S-CKD602 and monocytes	Both the mechanism-based model and a myelosuppression-based model were able to describe the observed monocytopenia, indicating that both direct cytotoxicity to monocytes and cytotoxicity to progenitor cells in the bone marrow are important in explaining the PD profile of monocytes after S-CKD602 administration.
Liang et al, 2016 (109)	Antineoplastic agents	Doxorubicin	Three-compartment model for doxorubicin, one-compartment model for doxorubicinol	Indirect model with transit compartments to describe the relationship between doxorubicin exposure and acute NT-proBNP response	The authors developed a population PK-PD model to characterize the relationship between doxorubicin exposure and the acute NT-proBNP response. The model showed high between-subject variability in the PD parameters, but no covariates were found to be associated with this variability.
Elharrar et al, 2016 (110)	Antineoplastic agents	Vinorelbine	Linear 3-compartment PK model	Toxicity model adapted from the work of Friberg to describe the impact of the drug on hematopoietic cells and neutropenia Efficacy : This model describes the action of the drug on both tumor cells and Endothelial cells, as well as the emergence of resistant clones induced by the treatment.	The trial aims to validate the tolerance of the improved metronomic VTP (Vinorelbine Theoretical Protocol) schedule in Phase IA and evaluate the efficacy and safety of the final oral vinorelbine schedule in Phase IB for patients with nonsmall cell lung cancer (NSCLC) or malignant pleural mesothelioma (MPM).
Vugmeyster et al, 2024 (111)	NA	Xevinapant,	3-compartment model with absorption characterized with a first-order Process. PK of its metabolite (D-1143-MET1, inactive on IAP1/2) was described using a 2-compartment model	Indirect response model that described the relationship between xevinapant concentration and degradation of the target cIAP1.	The recommended phase III dose (RP3D) of xevinapant is 200 mg/day on days 1-14 of a 3-week cycle, with allowance for dose reductions to 150 mg or 100 mg to manage toxicities.
Joerger et al, 2015 (112)	NA	Namitecan	Linear three-compartment	The PD model includes compartments for proliferating cells, transit compartments, and the systemic circulation. The drug effect on proliferation rate was modeled using either a linear function or an Emax model	A distinct relationship was found between drug exposure and hematological toxicity, supporting flat-dosing once every 3 weeks as the most adequate dosing regimen.
Diekstra et al, 2017 (113)	Antineoplastic agents	Sunitinib	One-compartment model for sunitinib, biphasic distribution for the active metabolite SU12662, with a hypothetical	For concentration-effect relationship: Emax model using the unbound concentration of the total active drug (sunitinib and SU12662) and a fixed dissociation constant	There were differences in the pharmacodynamic response of sVEGFR-2 between patients with metastasized renal cell carcinoma and metastasized colorectal cancer,

			enzyme compartment to handle presystemic formation of SU12662	For soluble receptors (svegfr-2 and svegfr-3): Indirect response model with zero-order production and first-order elimination, with an inverse-linear model to describe the inhibitory drug effect on the production rate constant (k_{in})	but this did not significantly impact clinical outcomes.
Wang et al, 2015 (114)	Antineoplastic agents	Rucaparib	3-compartment model	PK/PD model for rucaparib and PARP inhibition in pbls and tumor tissue	Population PK and PK/PD models were established to describe the relationship between rucaparib concentration and PARP inhibition in both pbls and tumor tissues.
Ng et al, 2010 (115)	NA	Volociximab	Bicompartmental first-order elimination	Describe the relationship between volociximab concentrations and free monocyte a5b1 integrin levels in cancer patients	The maximum PARP inhibition (I_{max}) achieved by rucaparib was 90.9% of baseline in pbls, and the IC_{50} was 1.05 ng/ml, indicating rucaparib is a potent PARP inhibitor.
Fogli et al, 2001 (116)	Antineoplastic agents	Paclitaxel and gemcitabine	Two-compartment open model for paclitaxel and gemcitabine	Sigmoid Emax model for the relationship between drug exposure and hematologic toxicity.	The study found no pharmacokinetic interaction between paclitaxel and gemcitabine.
Frank et al, 2023 (117)	Immunosuppressants	Sutimlimab	Two-compartment model with Michaelis-Menten elimination kinetics	Indirect response/turnover model for hemoglobin Inhibitory E_{max} model for the relationship between sutimlimab concentration and complement pathway inhibition	The validated population PK and PK/PD models confirm that the approved dosing regimen of sutimlimab is sufficient, without the need for further dose adjustments.
Meng et al, 2022 (118)	Immunosuppressants	Filgotinib	Two-compartment model with a mixture model for absorption and linear elimination. For the metabolite GS-829845, the PK was best described by a one-compartment model with first-order absorption and first-order elimination.	The evaluated safety endpoints included the five most frequent treatment-emergent adverse events (teaes) and grade 3/4 laboratory abnormalities Effect of filgotinib for the treatment of RA as measured by the proportion of subjects achieving ACR20	Exposure-response analyses confirmed that the 200 mg once-daily dose of filgotinib produced more robust therapeutic effects compared to lower doses in patients with rheumatoid arthritis.
Tabuchi et al, 2019 (119)	NA	Humanized Antifractalkine (CX3CL1) Monoclonal Antibody	2-compartment model with parallel linear and nonlinear clearance,	Quasi-steady-state (QSS) approximation of the target-mediated drug disposition (TMDD) model was applied to the total FKN concentration-time course	The model-based drug development approach from the preclinical stage successfully identified dose regimens for clinical testing.
Li et al, 2022(120)	NA	KL130008	Two-compartment structure poppk model with first-order absorption, linear elimination, and absorption lag time and WT as covariable for V_1	Linear mixed-effects model for establishing a concentration-qtcf (C-qtcf) model	KL130008 is a safe and well-tolerated oral JAK1/2 inhibitor based on the results of this phase I study.
Sun et al, 2016 (121)	Immunosuppressants	Canakinumab	Bicompartmental first order elimination. The covariate effect of baseline body weight on canakinumab clearance (CL) and volume of distribution, a covariate effect of	Dynamic drug-ligand binding and turnover model, which describes the interaction between canakinumab (the monoclonal antibody) and IL-1beta (the ligand)	The pharmacokinetic properties of canakinumab in SJIA patients were similar to other igg1 antibodies, with dose-proportional exposure. Body-weight-based dosing provided comparable canakinumab exposure across age groups in SJIA patients aged 2 to <20 years.

			albumin on canakinumab CL, And a covariate effect of age on the absorption rate constant for SC administration		
Abuqayyas et al, 2023(122)	NA	Rozibafusp Alfa	A two-compartment model with linear absorption and a parallel linear and nonlinear (Michaelis-Menten) elimination mechanism	Emax model to describe the relationship between rozibafusp alfa concentration and ICOSL receptor occupancy (RO)	ICOSL receptor occupancy on B cells, a measure of ICOSL inhibition, was directly related to drug concentration, with > 90% receptor occupancy achieved at concentrations >22.2 µg/ml (>420 mg single dose or > 210 mg q2w multiple dose).
Bihorel et al, 2021 (123)	NA	BMS-986166	1-compartment model with sigmoid absorption and saturable elimination.	Inhibitory sigmoid Emax models to describe the relationships between BMS-986166-P concentrations and: - Nadir of time-matched placebo-corrected heart rate (nddhr) - Nadir of absolute lymphocyte count (nalc) The PD models included parameters to estimate the placebo effect on nddhr and nalc.	Exposure-response models were developed to describe the relationships between BMS-986166-P concentrations and the effects on heart rate (nddhr) and absolute lymphocyte count (nalc). Based on the models, a 0.5 mg/day dose of BMS-986166 was predicted to achieve a 65% reduction in ALC with a 2 bpm decrease in nddhr over placebo.
Hartmann et al, 2020 (124)	NA	BIIB059	Two-compartment model with linear and Michaelis-Menten elimination	Indirect response model with stimulation of the elimination of the PD marker BDCA2	The model accurately described the PK and PD data, providing valuable insights into the dose-response relationship of BIIB059, and was used to guide dose selection for a Phase 2 clinical study.
Brossard et al, 2013	Immunosuppressants	Ponesimod	Two compartments model with a first-order absorption process.	Indirect response model that incorporated the circadian rhythm of cortisol as the driving force for lymphocyte trafficking	Ponesimod showed a clear dose-dependent effect on reducing circulating lymphocytes, consistent with its mechanism of action.

Concernant les 58 études cliniques retrouvées, 9 concernent des antibiotiques/antimycobactériens, 1 des antidépresseurs, 2 des antiépileptiques, 9 des antinéoplasiques, 2 des antiparkinsoniens, 2 des antipsychotiques, 6 des antiviraux, 5 des immunosuppresseurs, et 21 des médicaments en développement sans classe ATC. Une étude de chaque classe ATC ainsi qu'une étude pour les médicaments en développement ont été détaillées ci-dessous, basée sur l'innovation de l'approche PK/PD et l'impact qu'elle a eu.

Antibiotiques

L'objectif principal de l'étude de Ji *et al*(81), est de déterminer les valeurs seuils PK/PD et d'évaluer les schémas posologiques optimaux du benapénème pour le traitement des infections à *Enterobacteriaceae* à l'aide de la modélisation et de la simulation PK/PD. L'étude visait à caractériser le profil pharmacocinétique du benapénème chez les souris et l'Homme après administration IV, et à proposer des seuils de sensibilité pour une utilisation chez l'homme. Le modèle PK chez la souris qui décrit le mieux le profil PK de la molécule est un modèle à 2 compartiments avec la dose en covariable du Vd et de la Cl. Chez

l'homme, c'est également un modèle à 2 compartiments avec en covariable la dose pour Vd et Cl et le poids total en covariable du Vd. La pharmacodynamie repose sur la différence de log UFC/g avant et après traitement. Un modèle de liaison à deux sites a été utilisé pour la liaison aux protéines plasmatiques. Le modèle PK/PD utilisé intégrait les données PK et PD pour établir une corrélation entre les concentrations de benapénème et son efficacité antibactérienne. Le %fT>MIC (pourcentage de temps pendant lequel la concentration libre du médicament reste au-dessus de la concentration minimale inhibitrice) a été utilisé comme indice PK/PD principal. Les simulations de Monte Carlo ont été employées pour prédire l'efficacité clinique et déterminer les schémas posologiques optimaux pour le benapénème. Les schémas posologiques simulés chez l'homme étaient 250 mg, 500 mg et 1 000 mg toutes les 6, 8, 12 ou 24 heures avec une perfusion de 0.5, 0.75, 1, 2 ou 3 heures. La valeur de la CMI de 1 mg/litre a été utilisée comme valeur seuil du benapénème à un PTA = 90% (probabilité d'atteindre la cible) et un %fT>MIC = 60 % lorsqu'il est administré à une dose de 1 000 mg/jour par perfusion intraveineuse pendant 0.5 h. Les résultats des simulations ont montré que la probabilité d'atteindre la cible (PTA) contre les isolats testés était supérieure à 90 % avec les schémas posologiques étudiés. L'analyse a révélé que la liaison aux protéines plasmatiques du benapénème chez la souris est plus élevée que chez l'humain, ce qui pourrait expliquer la saturation observée à des doses élevées. Les auteurs ont conclu que le benapénème est un antibiotique prometteur contre les infections à *Enterobacteriaceae*, avec une valeur seuil PK/PD de 1 mg/l. (81).

La modélisation PK/PD a permis ici de prédire les doses efficaces et donc de déterminer un schéma posologique efficace qui pourra être utilisé en pratique clinique une fois le développement terminé

Antidépresseurs

Les objectifs de l'étude de Kim *et al*(71), comprennent la détermination de la relation dose-occupation des transporteurs de la sérotonine (SERT), ainsi que l'étude des différences régionales dans l'occupation des SERT entre le noyau raphe dorsal, qui est à l'origine des neurones sérotoninergiques, et le putamen, où se trouvent les terminaisons nerveuses sérotoninergiques. Le modèle PK qui décrit le mieux le profil PK de l'escitalopram (un antidépresseur de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) par voie PO (Per os) est un modèle à 2 compartiments avec une absorption et une élimination de premier ordre. Le modèle PD repose sur le taux d'occupation des SERT mesuré par tomographie par émission de positrons. Le modèle Emax à lien direct a été choisi pour le modèle PK-PD final car la constante de vitesse d'équilibre entre le compartiment central et le compartiment d'effet est très élevée indiquant que l'équilibre est atteint très rapidement et donc en lien direct.

Les paramètres du modèle comprenaient les valeurs EC_{50} (concentration à laquelle 50 % des transporteurs sont occupés) et les coefficients de Hill, qui étaient significativement différents entre le putamen et le noyau du raphé dorsal. L'escitalopram, aux doses approuvées, occupe moins de SERT que prévu, avec une occupation plus élevée dans le noyau du raphé dorsal par rapport au putamen. Des doses supérieures à 20 mg sont nécessaires pour atteindre un taux d'occupation du SERT de 80 % ou plus. Le taux d'occupation plus élevé dans le noyau du raphé dorsal par rapport au striatum peut contribuer à retarder le début de l'action des ISRS (71).

La modélisation PK/PD a permis ainsi de mieux comprendre la cinétique cérébrale de l'escitalopram et ses implications cliniques, mettant en lumière l'effet retardé des ISRS et proposant une adaptation des doses pour atteindre une meilleure efficacité.

Antiépileptiques

L'objectif de l'étude de Gidal *et al*(77), est de développer des modèles PK/PD pour l'acétate d'eslicarbazépine (ESL) afin d'évaluer la sélection des doses, d'identifier les interactions médicamenteuses significatives avec les médicaments antiépileptiques administrés de façon concomitante (carbamazépine, phénobarbital et analogue du phénobarbital, lamotrigine, levetiracetam, valproate de sodium), et de quantifier les relations entre l'exposition et les résultats en termes de sécurité et d'efficacité à partir des essais de phase 3. Le modèle PK qui décrit le mieux le profil PK de l'ESL est un modèle à un compartiment avec une absorption et une élimination de premier ordre. La clairance possède comme covariable le poids, les doses de carbamazépine associée, l'administration concomitante de phénobarbital ou d'analogue du phénobarbital, la clairance de la créatinine tandis que le volume de distribution central a comme covariable, le sexe biologique, le poids et l'administration concomitante de phénobarbital ou d'analogue du phénobarbital. Concernant la pharmacodynamie, l'efficacité était mesurée par la fréquence des crises et la réponse au traitement (codé 0 si pas de réponse et codé 1 si réponse au traitement), les patients étant considérés comme répondeurs si le nombre de crises diminué de 50% par rapport à la valeur de référence lors de l'entretien. La sécurité a été mesurée par l'apparition d'événements indésirables (vertiges, somnolence et céphalées) et par la diminution des concentrations en sodium plasmatique (en dessous du seuil de 125mmol/L). Concernant les modèles PK/PD, une régression logistique a été utilisée pour étudier la relation entre l'exposition (mesurée par l'AUC ou la Cmax) et la réponse au traitement, l'apparition d'événements indésirables, les concentrations en sodium plasmatiques, tandis que le modèle Emax a été utilisé pour étudier la relation entre l'exposition et la fréquence des crises. L'exposition à l'eslicarbazépine a montré une faible influence sur les concentrations en sodium plasmatique, la fréquence des crises et la probabilité de réponse, avec de meilleurs résultats d'efficacité chez les patients non originaires d'Europe occidentale et chez ceux qui ne prenaient pas de carbamazépine au départ. Les événements indésirables étaient plus fréquents avec une dose initiale d'ESL de 800 mg qu'avec une dose initiale de

400 mg 1/j. Le poids corporel, le sexe, la région et l'utilisation initiale de CBZ ou de lamotrigine influençaient également la probabilité d'EI (77).

L'intégration de la modélisation PK/PD a été cruciale pour le développement de l'ESL, car elle a fourni une approche quantitative pour soutenir la prise de décision en matière de sélection des doses, d'interactions médicamenteuses, et d'ajustement des doses en fonction des caractéristiques du patient et des facteurs liés à la maladie. Cette approche a contribué aux recommandations posologiques et aux informations relatives aux interactions médicamenteuses.

Antinéoplasiques

L'objectif de l'étude de Fetterly *et al*(100), est de déterminer la dose maximale tolérée et la dose limite de toxicité (dose-limiting toxicities) du paclitaxel sous forme liposomale administré toutes les 3 semaines en une perfusion de 1.5h. Les doses testées étaient 135, 175, 225, 275, 325 et 375 mg/m². Le modèle PK qui décrit le mieux son profil PK est un modèle à 3 compartiments avec une élimination de premier ordre. La pharmacodynamie est basée sur un modèle de réponse pharmacodynamique indirecte dépendant des précurseurs, comprenant trois compartiments de transit. Après plusieurs étapes de l'hématopoïèse, notamment la prolifération, la différenciation et la maturation, le modèle décrit la libération de cellules progénitrices de la moelle osseuse dans des compartiments de transit qui permettent de retarder le transfert des neutrophiles matures qui circulent dans le sang. La production constante de neutrophiles est caractérisée par une constante de vitesse du premier ordre, qui peut être affectée par un mécanisme de rétroaction stimulant qui module l'effet de rebond en fonction du nombre de neutrophiles en circulation. Cette rétroaction se traduit par une augmentation du taux de prolifération des cellules progénitrices dans la moelle osseuse à de faibles concentrations de neutrophiles circulants. Le modèle PK/PD représente l'effet cytotoxique du médicament sur la prolifération des cellules progénitrices dans la moelle osseuse qui est modélisé par une relation linéaire entre la concentration du médicament et l'inhibition de la prolifération des cellules progénitrices. La dose maximale tolérée a été identifiée à 325mg/m² et la dose limite de toxicité à 375mg/m². Le modèle PK/PD a montré que le paclitaxel liposomal inhibait la prolifération des polynucléaires neutrophiles de 9,1% avec 10 µg/mL de concentration totale de paclitaxel. Les simulations ont prédit une incidence plus faible de neutropénie de grade 4, soit 16 % pour une dose hebdomadaire de 110 mg/m², par rapport à 42 % pour la dose de 325mg/m² toutes les 3 semaines. Sur la base de ces résultats de modélisation et de simulation, il a été prédit qu'une administration hebdomadaire entraîne moins de myélosuppression (100).

La modélisation PKPD a permis ainsi de définir la dose maximale tolérée de paclitaxel liposomal et d'aider au choix des doses à établir pour un traitement avec ce médicament.

Antiparkinsoniens

L'objectif de l'étude de Bakker *et al*(74), est de développer un modèle de provocation au biperidène chez des personnes âgées en bonne santé, en tant qu'outil permettant de prouver la pharmacologie et d'étayer les effets d'amélioration de la cognition des nouveaux agonistes du mAChR M1 qui sont en cours de développement. Le biperidène est un antagoniste muscarinique agissant sur le système nerveux central (SNC) et périphérique. Le modèle PK qui décrit le mieux le profil PK de ce médicament administré par voie orale à la dose de 2 et 4 mg/j est un modèle à 2 compartiments avec une élimination linéaire et un temps de latence pour l'absorption. Pour évaluer les effets du biperidène sur le fonctionnement du SNC, des tests ont été effectués à plusieurs reprises à l'aide du NeuroCart, une batterie de tests neuropsychologiques et neurophysiologiques, qui peuvent être utilisés pour examiner les effets des médicaments actifs sur le SNC. Ces tests effectués sont l'adaptive tracking test (tâche de poursuite permettant de mesurer la coordination visiomotrice et l'attention soutenue), le n-back task (utilisé pour évaluer la mémoire de travail), le Visual-Verbal Learning Test (30 mots ont été présentés. Le rappel immédiat a permis d'évaluer l'acquisition. Le rappel après 30 minutes a permis d'évaluer la récupération active de la mémoire à long terme et la reconnaissance a permis d'évaluer le stockage de la mémoire), Pupillometry (mesure du diamètre de la pupille), le body sway (permet de mesurer la stabilité posturale), les Saccadic and Smooth Pursuit Eye Movements (paramètres sensibles pour la sédation), le Resting-State Electroencephalography (très sensible aux actions centrales des substances pharmacologiques), le Mismatch Negativity auditory event related potential (méthode proposée comme indice de la mémoire sensorielle auditive), les Visual Analog Scales (utilisées pour évaluer subjectivement les effets sur la vigilance, l'humeur et le calme), le Tapping Test (évalue l'activation motrice et la fluidité). Le modèle PK/PD repose sur la relation concentration-tests cognitifs (l'adaptive Tracking Test et n-Back Task) avec respectivement un modèle inhibiteur linéaire direct et un modèle Emax sigmoïde. Le biperidène a provoqué une diminution temporaire de la fonction cognitive de manière dose-dépendante, avec des effets plus significatifs observés après une dose de 4 mg. Ces effets incluent une diminution de l'attention soutenue, de la mémoire verbale et de la mémoire de travail. Des relations concentrations-effets significatives ont été quantifiées par l'adaptive tracking test et le n-back task. Les effets cliniques neurologiques sont liés à la concentration et s'expliquent donc par le mécanisme pharmacologique du biperidène, ce qui fait de ce modèle un outil utile dans le développement d'agoniste M1 mAChR (74).

L'apport de la modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) dans cet article est crucial pour quantifier les relations concentration-effet, modéliser la variabilité interindividuelle et optimiser la conception d'essais cliniques futurs sur de nouveaux agonistes sélectifs des récepteurs muscariniques M1.

Antipsychotiques

Les objectifs de l'étude de Kim *et al*(75), sont de développer un modèle PK/PD prenant en compte l'effet du temps afin d'évaluer la relation entre la concentration en aripiprazole et l'occupation des récepteurs puis de comparer ces résultats à ceux de la modélisation PD seule. Le modèle PK qui décrit au mieux le profil PK de l'aripiprazole administré par voie PO à la dose de 2, 5, 10 et 30mg/j est un modèle à 2 compartiments avec une élimination et une absorption de premier ordre. Le taux d'occupation des récepteurs à la dopamine a été analysé par tomographie par émission de positons avec [¹¹C]raclopride. Le modèle PK/PD est un modèle de lien indirect incluant un effet compartiment, tandis que le modèle PD seul était un modèle Emax. Des caractéristiques d'hystérésis (signifiant qu'il y a un délai entre la concentration mesurée et la réponse de l'effet) ont été observées dans la relation entre la concentration plasmatique et l'occupation des récepteurs de la dopamine, conduisant à des valeurs EC50 différentes selon l'approche d'analyse. L'EC50 dérivée de la modélisation PD seule était de 11,1 ng/mL, tandis que celle dérivée de la modélisation PK-PD combinée était de 8,63 ng/mL, ce qui suggère que la modélisation PK-PD est nécessaire pour obtenir des prédictions fiables de l'occupation cérébrale par les antipsychotiques (75).

La modélisation PK/PD a permis une modélisation plus précise de la relation concentration-effet, contrairement à la modélisation PD seule. Elle a permis de comprendre comment les variations temporelles des concentrations plasmatiques influencent l'occupation des récepteurs, et ainsi pourra permettre d'optimiser les schémas posologiques pour maximiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets secondaires.

Antiviraux

L'objectif de l'étude de Rosario *et al*(91), est de développer un modèle PK-PD pour prédire l'activité antivirale du maraviroc, un antagoniste du récepteur CCR5, dans le traitement de l'infection par le VIH. Les auteurs ont également utilisé ce modèle pour identifier les doses potentiellement actives de maraviroc avant la réalisation des essais cliniques. Le modèle PK qui a été choisi pour décrire au mieux cette molécule après administration par voie PO en dose unique de 1, 3, 10, 30, 100, 300, 900 et 1200mg, est un modèle à 2 compartiments avec une absorption de premier ordre. Le modèle PD utilise un modèle sigmoïde Emax pour exprimer l'inhibition de la réplication virale en fonction de la concentration plasmatique du maraviroc. Le modèle de pathologie PK-PD décrit dans cette étude se compose des trois éléments suivants : un modèle de maladie, un modèle PD et un modèle PK. Le modèle pharmacocinétique relie le modèle pharmacodynamique au modèle de la maladie. Le modèle de pathologie a été utilisé pour caractériser simultanément la dynamique virale dans les différents compartiments cellulaires

infectés par le VIH-1 en fonction du temps. Le modèle a permis d'estimer que la dose efficace à 90% pourrait se situer entre 30 et 125 mg en fonction de l'incertitude liée à la concentration inhibitrice à 90%. La modélisation PK/PD a aidé à prédire l'effet antiviral in vivo du maraviroc, facilitant ainsi l'optimisation des doses et la conception d'études cliniques. Cela a permis de réduire le nombre de patients nécessaires pour caractériser la relation dose-réponse et d'accélérer le développement du médicament (91).

Immunosupresseurs

L'objectif de l'étude de Meng *et al*(118), est de déterminer le schéma posologique optimal du filgotinib dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), à l'aide d'analyse d'exposition-efficacité et d'exposition-sécurité. Le filgotinib est un inhibiteur des janus kinase. Les auteurs ont évalué l'effet du filgotinib sur la proportion de sujets atteignant l'ACR20 (critère composite, qui correspond à la diminution de 20 % du nombre d'articulations gonflées ou douloureuses ainsi qu'une diminution de 20 % d'au moins 3 des critères suivants : échelle visuelle analogique, évaluation globale par le patient, évaluation globale par le médecin) à la semaine 12 ou à la semaine 24. Les données utilisées pour le modèle de POP-PK ont été issues d'études des phases 1, 2 et 3. Pour le filgotinib, la pharmacocinétique après administration par voie PO, a été le mieux décrit par un modèle à deux compartiments avec un modèle mixte pour l'absorption (les deux sous-populations d'absorption, rapide et lente, ont été décrites respectivement par un profil d'absorption de premier ordre et un profil d'absorption séquentiel d'ordre zéro puis d'ordre un) et une élimination linéaire. Pour le métabolite GS-829845, la pharmacocinétique a été le mieux décrit par un modèle à un compartiment avec une absorption et une élimination de premier ordre. Les critères d'évaluation de la sécurité comprenaient les cinq événements indésirables les plus fréquents liés au traitement et les troubles du bilan biologique de grade 3/4. L'efficacité du filgotinib dans le traitement de la PR a été mesurée par la proportion de sujets atteignant l'ACR20 (critère d'évaluation principal) à la semaine 12. Les critères secondaires d'efficacité comprenaient la proportion de sujets ayant obtenu un ACR50, un ACR70 et un score d'activité de la maladie (DAS) $28 \leq 3,2$ ou un $DAS28 < 2,6$ à la semaine 12 ou à la semaine 24, selon le cas. La modélisation PK/PD a consisté à combiner les expositions au filgotinib et à son principal métabolite actif, le GS-829845, en une seule mesure de l'exposition (AUC_{eff}). Cette exposition combinée a été utilisée dans des modèles de régression logistique pour décrire la relation entre l'exposition et les différents paramètres d'efficacité. Le modèle PKPD pour les analyses exposition-sécurité a été réalisé séparément pour le filgotinib et le GS-829845, en comparant les expositions avec la survenue d'événements indésirables ; le modèle n'a pas été décrit avec plus de détail. Les analyses exposition-réponse ont confirmé que la dose de 200 mg de filgotinib en une prise par jour produisait des effets thérapeutiques plus importants que les doses plus faibles chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le filgotinib et son métabolite GS-829845 n'ont pas entraîné d'augmentation de

l'incidence des effets indésirables courants ou des troubles du bilan biologique en fonction de l'exposition. Sur la base des analyses exposition-efficacité et exposition-sécurité, la commercialisation de la dose de 200 mg de filgotinib en une prise par jour a été soutenue (118).

Dans cet article, l'apport de la modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) est cruciale pour comprendre et optimiser les relations exposition-réponse en termes d'efficacité et de sécurité de la filgotinib et de son métabolite actif GS-829845 chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde. Elle a permis de confirmer que la dose de 200 mg une fois par jour de filgotinib est celle qui produit les effets thérapeutiques les plus robustes.

Médicaments en développement sans classe ATC avérée

L'objectif de l'étude Hien *et al*(96), est de déterminer de manière prospective la CMI *in vivo* d'un nouveau médicament antipaludéen cipargamin (KAE609) chez des adultes vietnamiens atteints de paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum*, afin de pouvoir déterminer le schéma posologique optimal pour la suite du développement du médicament. Le modèle PK qui décrit le mieux le profil après administration PO de doses de 1, 2, 5, 10, 20 et 30mg/j, est un modèle à 1 compartiment ; le poids corporel a été ajouté en tant que fonction allométrique sur les paramètres de clairance et de volume de distribution. Les densités parasitaires (déterminées par microscopie et qPCR) ont été transformées en charges parasitaires totales. Le modèle PK/PD utilisait un modèle PD Emax combiné avec un modèle PK à 1 compartiment qui décrivait la relation entre les concentrations plasmatiques de cipargamin et la clairance des parasites *Plasmodium falciparum*. Il comprenait également une composante biphasique pour tenir compte des phases rapide et lente de la clairance parasitaire, en raison de l'existence de sous-populations de parasites réfractaires et sensibles. Les résultats ont montré qu'un taux d'élimination des parasites étaient dépendants de la dose, avec une quasi-saturation de l'effet à une dose unique de 30 mg de cipargamine. La CMI médiane prédite *in vivo* de la cipargamine était de 0.126 ng/ml (intervalle de 0.038 à 0.803 ng/ml). Ce modèle a fourni un cadre rationnel pour la détermination de la dose dans le développement des médicaments antipaludéens. La modélisation PK/PD a permis d'optimiser les schémas posologiques efficaces et d'estimer la CMI avec précision (96). Elle a également permis de mieux comprendre la dynamique biphasique de la réponse parasitaire au traitement.

L'approche PK/PD permet donc de fournir un cadre rationnel pour le développement de futurs médicaments ici antipaludéens, en permettant une estimation précise des doses nécessaires pour atteindre l'efficacité thérapeutique. Cette approche est essentielle pour maximiser la durée de vie des nouveaux médicaments tout en minimisant le risque de développement de résistances.

3.1.3.2 En pratique clinique

En pratique clinique, la modélisation PK et PKPD est utilisée afin d'optimiser les schémas thérapeutiques individuels en fonction des caractéristiques des patients, de prédire la survenue d'effets indésirables, et de prévenir et d'identifier les interactions médicamenteuses.

3.1.3.2.1 Optimisation des schémas de posologie

Les études pertinentes, d'optimisation des traitements, retrouvées dans notre analyse de revue sont résumées dans le tableau 4.

Le tableau inclut les auteurs et l'année de l'article, la classe de médicament impliqué, la description des modèles PK et PD et les applications.

Tableau 4 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications en pratiques cliniques pour l'optimisation des schémas posologiques

Authors	ATC Class	DCI	Model PK	Model PD	Application
Schoemaker et al, 2008 (125)	Antiepileptics	Brivaracetam	One-compartment model with first-order absorption and allometric scaling of CL and V using body weight	Count model with a negative binomial distribution, to describe daily seizures where seizure rates were a function of both placebo and drug effects.	The study successfully demonstrated the applicability of the adult brivaracetam PK/PD model to predict efficacious doses in children with focal epilepsy, with maximum response expected at around 4 mg/kg/day dosing.
Ahmed et al 2015, (126)	Antiepileptics	Topiramate	Two-compartment linear model with first-order absorption and elimination	Characterize the effect of topiramate (TPM) concentrations on Controlled Oral Word Association (COWA) scores	COWA scores decline exponentially with increasing TPM concentrations, and the model predicted a rate constant of 0.157 l mg ⁻¹ , indicating that COWA (Controlled Oral Word Association) scores decreased by 14.5% for each 1 mg l ⁻¹ increase in TPM concentration
Villanueva et al, 2016 (127)	Antiepileptics	Perampanel	One-compartment disposition model, with linear elimination with gender, oxcarbamazepine/phenytoine and carbamazepine in covariable of Cl	Linear models. The model parameters for Exposure–cognition relationship include the predicted mean change in Power of Attention (5.1%), Continuity of Attention (-2.1%), and Quality of Episodic Memory (13.6%)	Perampanel apparent clearance in adolescents is consistent with adults. Increasing perampanel exposure did not significantly impact overall cognition. Increasing perampanel concentration led to a significant decrease in seizure frequency and increased probability of being a responder.

				Exposure–efficacy relationships: regression logistic	Concomitant CYP3A4-inducing aeds reduce perampanel exposure without affecting the exposure–response relationship
Takenaka et al, 2018 (128)	Antiepileptics	Perampanel	One-compartment disposition model with linear elimination with covariable of CL : ALT, Asian race (not including Japanese and Chinese, which did not significantly affect CL/F), sex, and the concomitant aeds carbamazepine, oxcarbazepine/phenytoin, and topiramate/phenobarbital	Change from baseline in 28-day average seizure frequency	The outcomes of perampanel were found to be similar between adults and adolescents, suggesting that dosing in adolescents should follow the same recommendations as for adults
Alqahtani et al, 2018 (129)	Antibacterials for systemic use	Cefuroxime	Two-compartment population pharmacokinetic model	Ft>MIC of 65% : PTA objective Achievement of the 90% target was assessed at MIC values of 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 and 32 mg/litre.	Standard dosing regimens of 1.5 g cefuroxime three times daily achieved the PK-PD target for patients with CL CR of 30, 60, and 90 ml/min, but not for patients with CL CR >125 ml/min. Lower dosing regimens of 1 g cefuroxime two or three times daily failed to achieve the PK-PD target for most patients, except for those with low CL CR (<30 ml/min).
Li et al, 2005, (130)	Antibacterials for systemic use	Piperacillin/tazobactam	One-compartment population PK model with zero-order input and first-order elimination	T > MIC, Cmax (free)/MIC, Cmin (free)/MIC for the intermittent infusion and t > MIC and C _{ss} (free)/MIC for the continuous infusion	The infusion type (continuous vs. Intermittent) did not change the pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam. Continuous infusion of piperacillin and tazobactam provided sufficient drug exposure to treat pathogens commonly implicated in intra-abdominal infections.
Alsultan et al, 2019 (131)	Antibacterials for systemic use	Gentamicin	One-compartment model. The model parameters reported are the volume of distribution (V = 8.9 L for a 20 kg individual) and clearance (Cl = 2.8 L/h for a 20 kg individual), which can be scaled to individuals of different weights	Perform target attainment analysis. The targets we evaluated were peak/MIC >8 to evaluate efficacy and trough <0.5 to evaluate safety 10,000 virtual patients for different dosing regimens at different mics.	Doses of 5-6 mg/kg once daily are adequate for gentamicin if the MIC is less than 1 µg/ml, but higher doses of 7-8 mg/kg once daily are required if the MIC is 1 µg/ml. Even a 10 mg/kg dose once daily may not be sufficient if the MIC is 2 µg/ml. The current breakpoints for gentamicin susceptibility may be set too high, and higher doses may be needed to achieve optimal pharmacokinetic/pharmacodynamic targets.
Guo et al, 2017 (132)	Antibacterials for systemic use	Levornidazole	2-compartment model	The PK/PD analysis used Monte Carlo simulation to evaluate the PK/PD indices of AUC/MIC and Cmax/MIC against target values for B. Fragilis. The PK/PD parameters	No dosing regimen adjustment is necessary for levornidazole in elderly patients with normal liver function and mild kidney dysfunction. Both the twice-daily 500mg and once-daily 750mg dosing regimens

				estimated were the cumulative fraction of response and probability of target attainment for the two dosing regimens	are predicted to provide satisfactory clinical and microbiological efficacy against anaerobic infections in elderly patients.
Bhavnani et al, 2023 (133)	Antibacterials for systemic use	Omadacycline	Three-compartment population PK model with first-order absorption and first-order elimination, including a subcompartment for epithelial lining fluid (ELF) concentrations	Monte Carlo simulations, calculation of AUC/MIC ratios, and assessment of percent probabilities of PK-PD target attainment using four different approaches (median, second highest, highest, and randomly assigned targets)	Results of the various assessments described herein served to provide support for omadacycline dosing regimens for the treatment of patients with CABP (Community-Acquired Bacterial Pneumonia)
Le et al, 2017 (134)	Antibacterials for systemic use	Ceftaroline fosamil	Three-compartment, first-order elimination	Modeling for prolonged infusions was performed to assess doses that may be required to achieve the target $f_t > MIC$ exposures for organisms with higher MIC's to suppress the emergence of resistance in ELF, a theoretical surrogate for pulmonary mucus concentrations in children with CF.	Children with cystic fibrosis have increased clearance of ceftaroline compared to non-CF children, so higher doses may be required to achieve adequate exposure for treating MRSA pneumonia. Dosing should be based on the patient's MRSA MIC, and prolonged infusions or higher doses may be needed to achieve the target exposure, especially for MRSA strains with higher mics.
Smith, 2001 (135)	Antibacterials for systemic use	Aztreonam and Tobramycin	2-compartment, linear PK models for aztreonam and tobramycin, parameterized in terms of volumes of distribution, clearance, and the relationship between clearance and creatinine clearance PK parameters were estimated using a maximum a posteriori (MAP) Bayesian approach	Nonlinear regression with Hill-type functions was used to model the relationship between the PK parameters (AUC_{24}/MIC , $t > MIC$) and the probability of clinical cure	Patients who achieve target AUC_{24}/MIC ratios are significantly more likely to have a successful clinical outcome, regardless of whether they received aztreonam or tobramycin.
Landersdorfer et al, 2007 (136)	Antibacterials for systemic use	Flucloxacillin	Three-compartment PK model with first-order elimination	An f_{tMIC} of $>50\%$ is the target for the near maximal bactericidal activity of penicillins, and an f_{tMIC} of $>30\%$ is the target for bacteriostasis	Prolonged and continuous infusions of flucloxacillin at 6 g/day achieved a robust ($>90\%$) probability of target attainment for near maximal killing up to higher mics compared to short-term infusions at the same daily dose. For a typical MIC ₉₀ of 0.5 mg/L against MSSA, prolonged and continuous infusion at 4 g/day achieved an expectation value for population PTA of at least 90%, whereas short-term infusions at 12 g/day would be required to achieve the same expectation value. The lower daily dose required for prolonged and continuous infusion compared to short-term infusion to

					achieve the same expectation value for PTA may offer advantages in terms of reduced risk of adverse events and drug acquisition costs.
Bhavnani et al, 2012 (137)	Antibacterials for systemic use	Tigecycline	Two-compartment model with linear elimination. Significant covariates predicting interindividual variability in total clearance were body surface area and creatinine clearance	The PK/PD model used in this study is the ratio of the area under the concentration-time curve (AUC) to the MIC	Patients with higher $\text{fauc}_{0-24}:\text{MIC}$ ratios (>0.9) and higher albumin levels had significantly higher odds of clinical success. Patients with higher albumin levels and without VAP had significantly higher odds of microbiological success.
Roubaud Baudron et al, 2019 (138)	Antibacterials for systemic use	Ertapenem	Two-compartment PK model with two zero-order inputs to accommodate the SC and IV routes of administration. Covariates creatinine clearance, for Cl. Proportional error model	PTA was defined as the probability of maintaining a free ertapenem concentration above the MIC at least 40% of the time ($\text{ft} > \text{MIC} > 40\%$),	Ertapenem pharmacokinetic parameters (concentrations, AUC, PTA) were not significantly different between IV and SC administration. No severe adverse effects were reported with subcutaneous ertapenem administration.
Mohamed et al, 2012 (139)	Antibacterials for systemic use	Gentamicin	Three-compartment PK model. The model has compartments for drug-susceptible, Growing bacteria (S) and insusceptible, resting bacteria (R) with first order rate constants for growth (k_{growth}) and natural death (k_{death})	The influence of gentamicin in killing the bacteria was best described by a simple Emax model The presence of gentamicin-initiated adaptive resistance development was in the final model described as a binding function, where the degree of binding resulted in a reduction of Emax from its initial value $[\text{Emax}(0)]$	The model predicted that preterm neonates have higher bacterial killing effect than term neonates for the same dose, due to gentamicin's longer half-life in preterm neonates. The model supported using an extended dosing interval of 36-48 hours for gentamicin in both preterm and term neonates, which was as effective as a 24-hour dosing interval for the same total dose.
Lodise et al, 2021 (140)	Antibacterials for systemic use	Minocycline	Two-compartment population PK model with zero-order IV input and first-order elimination, which estimated a constant fraction unbound (f_{ub}) for minocycline	The percentage of simulated patients achieving a target $\text{fauc}:\text{MIC}$ of 12 or 18 during the 12-hour steady-state dosing interval was assessed over a range of MIC values observed for A. Baumannii.	Renal function did not affect the clearance of minocycline, indicating no need for dose adjustments in patients with renal impairment. The current FDA-approved dosing regimen of 200 mg intravenous minocycline every 12 hours was predicted to be suboptimal for treating Acinetobacter baumannii infections with MIC values greater than 1 mg/L. Daily doses of ≥ 400 mg a day would be needed to adequately cover A. Baumannii infections with MIC values of >1 mg/liter
Wu et al, 2019 (141)	Antibacterials for systemic use	Contezolid	2-compartment model with first-order elimination and 4 absorption transit compartments.	Free drug (f)- $\text{AUC}_{0-24\text{h}}:\text{MIC}$ was the PD index that best correlated with efficacy in mouse models of thigh infection, and an	PK/PD analysis and simulations indicated that a 800 mg q12h dosing regimen of contezolid would be effective against MRSA infections with MIC up to 4 mg/L.

				fauc0e24h/MIC of 2.3 was required for the static effect	
Ikawa et al, 2008 (142)	Antibacterials for systemic use	Biapenem	Two-compartment population pharmacokinetic model. Creatinine clearance (Cl _{cr}) was identified as the most significant covariate affecting biapenem clearance (Cl)	Calculation of probability of target attainment as the fraction of 10,000 predictions achieving at least 40% T>MIC. A probability of 90% was employed as a clinically acceptable criterion	Regimens of 300 mg Q12H, 300 mg Q8H, and 600 mg Q12H (0.5 h infusions) achieved a satisfactory probability of PK-PD target attainment against common pathogenic bacteria, which varied with Cl _{cr} of the patient and susceptibility of the bacterium
Bastos et al, 2018 (143)	Antibacterials for systemic use	Temocillin	Two-compartment model with non-linear albumin binding and first-order elimination	The PTA was defined as the probability of achieving the target of 40%ft.MIC	The currently licensed dosage regimen is suboptimal for mics above 8 mg/L, which are frequently found in clinical isolates.
Courjon et al, 2020 (144)	Antibacterials for systemic use	Cloxacillin	Two-compartment model, BSA was found to correlate positively with cloxacillin V1	Two possible PK/PD targets: $ft_{\geq MIC} \geq 50\%$ (50% $ft_{\geq MIC}$) and $ft_{\geq MIC} = 100\%$ (100% $ft_{\geq MIC}$). Acceptable probability of target attainment (PTA) was set at 90%.	Continuous infusion (CI) of cloxacillin is required to achieve 100% ft>MIC for MIC up to 0.5 mg/L, and a dose as low as 6,000 mg/24h is sufficient for this. Both CI and prolonged intermittent infusion (iti) with 3-h infusions of 2,000 or 3,000 mg q6h can achieve acceptable PTA for a target of 50% ft>MIC. The prolonged 3-h iti regimens can provide similar PTA results as the higher-dose CI regimens for the 50% ft>MIC target.
Lodise et al, 2018 (145)	Antibacterials for systemic use	Iclaprim	Two-compartment population pharmacokinetic (PK) model with interoccasion variability and a proportional error term. The apparent V1 was influenced by body weight. Age, gender, and time (day 1 versus day 4) had a slight influence on clearance (CL), and “severe cssi” had some influence on the inter-compartmental clearance (Q)	Fixed iclaprim dose regimen that maximized AUC0–24ss, AUC/MIC, and T>MIC (efficacy parameters) while minimizing the probability of a C _{max} ss value of ≥ 800 ng/ml (parameter associated with qtc prolongation	The optimal fixed dosing regimen identified was 80 mg iclaprim infused over 2 hours every 12 hours, as it maximized efficacy parameters (AUC/MIC, T>MIC) while minimizing the risk of qtc prolongation associated with high C _{max} . Compared to the weight-based regimen used in the previous ASSIST trials, the 80 mg fixed dose regimen is projected to result in 30% higher AUC/MIC and T>MIC.
Zheng et al, 2020 (146)	Antibacterials for systemic use	Linezolid	2-compartment model	Monte Carlo simulations using Pmetrics, to determine the probability of target attainment (PTA) for achieving a certain AUC/MIC ratio	The standard linezolid dose of 600 mg every 12 hours did not achieve optimal pharmacodynamic targets, especially in patients on continuous venovenous hemofiltration. Higher doses of linezolid should be considered for patients with sepsis receiving RRT to achieve adequate blood levels.
Dimelow et al, 2018 (147)	Antibacterials for systemic use	Ceftazidime and Avibactam	Ceftazidime: Three-compartment plasma PK model coupled with a	For ceftazidime (50% ft > 8 mg/l) and avibactam (50% ft > 1 mg/l), derived	The models showed that the relationship between plasma and ELF concentrations was non-linear, with

			direct response saturable plasma-ELF model Avibactam: Three-compartment plasma PK model coupled with a direct response power plasma-ELF model	from preclinical experiments	higher penetration at lower plasma concentrations. The ELF (Epithelial Lining Fluid) concentrations of ceftazidime and avibactam exceeded the plasma PK/PD targets, suggesting that the approved dosing regimen would be sufficient for efficacy in the lung.
Zhang et al, 2009 (148)	Antibacterials for systemic use	Levofloxacin	Two-compartment model with first-order absorption.	The PK-PD parameters calculated were C_{max}/MIC and AUC_{0-24h}/MIC	Patients with mild renal dysfunction had 34% higher AUC_{0-24h} compared to those with normal renal function, and patients with severe renal dysfunction had markedly increased C_{max} and AUC_{0-24h} . The PK-PD analysis showed that the levofloxacin 500 mg once daily regimen achieved favorable PK-PD targets for the major CALRTI pathogens, including preventing the emergence of levofloxacin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
Ohata et al, 2011 (149)	Antibacterials for systemic use	Meropenem	Two-compartment model with zero-order input. Creatinine clearance (CLCR) was included as a covariate on CL, and gender had a small but significant effect on V_c	Target attainment rates for bacteriostatic exposures (target, 30%T[MIC]), bactericidal exposures (target, 50%T [MIC]), or clinical response exposures (target, 75%T [MIC]) were also calculated	The PK-PD analyses provide useful information for optimizing meropenem dosing in febrile neutropenia, depending on the susceptibility of the causative pathogens. For highly susceptible pathogens, a dosage of 0.5 g q8h by 0.5-h infusion was optimal, while for less susceptible pathogens, a higher dose of 1 g q8h or longer infusion duration was recommended.
Tanigawara et al, 2012 (150)	Antibacterials for systemic use	Garenoxacin	One-compartment open model with first-order absorption. The final model (Model 5) included linear relationships between clearance (CL/F) and creatinine clearance (CL CR), as well as between volume of distribution (V/F) and body weight and gender	Efficacy : $fauc_{0-24h}/MIC$ ratio Toxicity : relation between drug exposure values [AUC_{0-24} or peak concentration C_{max}] and the incidence of adverse events was analyzed.	The optimal dose of garenoxacin for respiratory tract infections was determined to be 400 mg once daily, based on prospective population PK/PD analysis and clinical trial simulations.
Ide et al, 2018 (151)	Antibacterials for systemic use	Linezolid	Two-compartment PK model with three different clearances to describe the pharmacokinetics of linezolid in sepsis patients with and without renal dysfunction and those undergoing low-dose continuous renal replacement therapy (CRRT)	Determine both the probability of target attainment (PTA) of achieving an $AUC_{24h}/MIC \geq 80$ at various mics (0.5, 5, 1, 2, and 4 $\mu g/ml$) and the safety probability of achieving $C_{min} < 7 \mu g/ml$ for each dosing regimen	Due to substantial inter-individual variability and safety concerns, the authors recommend adjusting the dosing based on therapeutic drug monitoring for patients with renal dysfunction and those on low-dose CRRT.

García-Martínez et al, 2022 (152)	Antibacterials for systemic use	Daptomycin	Two-compartment PK model with non-linear protein-binding kinetics to describe the PK of unbound daptomycin concentrations	A safety PK/PD index has been reported based on the trough levels (C_{min}) of daptomycin ≥ 24.3 mg/L, which are associated with a 50% probability of creatine phosphokinase elevation An optimal daptomycin dose selection was based on the probability of the target attainment (PTA) [50] $\geq 90\%$ and $\leq 20\%$ probability of achieving a C_{min} ≥ 24.3 mg/L for each scenario.	For Gram-positive strains with MIC < 0.5 mg/L, a daily dose of 5-12 mg/kg daptomycin is recommended, with the dose range depending on the patient's renal function. For MRSA strains with MIC > 1 mg/L, a dose of 10-17 mg/kg every 48 hours is recommended to achieve a bactericidal effect, especially in patients with low creatinine clearance or high body weight.
Mangal et al, 2018 (153)	Antimycotics for systemic use	Voriconazole	One-compartment model with first-order absorption and Michaelis-Menten elimination	Based on preclinical (fauc 24 /MIC > 25) and clinical (C trough,ss /MIC > 2) PK/PD indices of efficacy, as well as the probability of target attainment (PTA) and cumulative fraction of response (CFR) for different voriconazole doses and patient phenotypes. Adverse events	The authors provide specific dose recommendations for different patient phenotypes and Aspergillus species to optimize the balance between efficacy and safety.
García-de-Lorenzo et al, 2016 (154)	Antimycotics for systemic use	Micafungin	Three-compartment linear model	Monte Carlo simulations to evaluate the probability of target attainment for different micafungin doses and MIC values, with target exposures defined as AUC₀₋₂₄/MIC ratios of 3,000 for non-parapsilosis Candida spp. And 285 for Candida parapsilosis.	The pharmacokinetics of micafungin were not significantly different between critically ill patients with severe burn injuries and those with intra-abdominal infections, except for the rate constant for drug distribution from tissue fluid to the central compartment.
Homkham et al, 2019 (95)	Antivirals for systemic use	Efavirenz	One-compartment model with delayed absorption via two transit compartments	HIV-1 RNA loads and CD4 cell counts	An inhibitory score (IS EFV) that accounted for both efavirenz plasma concentrations and viral susceptibilities was a better predictor of viral replication risk than just using efavirenz plasma concentrations alone. The traditional target threshold of efavirenz plasma concentration < 1.0 mg/L may not be the optimal marker for predicting viral replication risk, and the IS EFV was a superior predictor.

Abd-Rahman et al, 2020 (155)	Antiprotozoals	Chloroquine	Two-compartment model with first-order absorption and elimination for both chloroquine and desethylchloroquine in both plasma and whole blood	Delayed effect model to describe the relationship between chloroquine concentrations and parasite killing, with equilibration half-lives of 32.7 hours for plasma and 24.1 hours for whole blood	Simulations showed that a reduction in the maximum parasite killing rate (E max CQ) by 14% for plasma and 25% for whole blood could lead to treatment failure rates exceeding 10%.
Wallender et al 2019 (156)	Antiprotozoals	Dihydroartemisinin (DHA)-Piperaquine (PQ)	Two-compartment model	PK/PD parasitemia models: Negative log-linear relationship between PQ concentration and risk of parasitemia PK/PD resistance models: Log-linear relationship between PQ concentration and probability of mutant infections (pfmdr1 N86Y and pfert K76T)	Higher piperaquine concentrations are needed to prevent infections with mutant parasites compared to wild-type parasites. Despite selection for mutant parasites by DHA-PQ, the overall burden of mutant infections is lower with DHA-PQ iptp compared to SP iptp. Low-dose daily DHA-PQ regimen was predicted to Maximally reduce parasitemia
Moeung et al, 2020 (157)	Antineoplastic agents	Etoposide	Two-compartment PK model, with parameter estimation performed using nonlinear mixed-effect modeling and Bayesian estimation	For the response evaluation, patients with complete response (CR) were considered as responders whereas patients with partial response, stable or progressive disease were classified as non-responders. Extended neutropenia and thrombocytopenia using the first available value of absolute neutrophil and platelet count between day 14 and day 21 after treatment	Neither a priori dose individualization nor dose adaptation using TDM is required for etoposide in the TICE protocol, as body surface area dosing is valid.
Bensalem et al, 2019 (158)	Antineoplastic agents	Rituximab	A two-compartment model with irreversible binding to a latent antigen amount	A Friberg model with no transit compartment for the relationship between rituximab concentrations and ANCA levels	The study used a semi-mechanistic PK-PD model to describe the complex relationship between rituximab concentrations and ANCA levels, which may involve immune cells. - Repeated courses of rituximab may improve the clinical response in AAV patients.
Garrett et al, 2023 (159)	Antineoplastic agents	Bosutinib	Two-compartment population pharmacokinetic model with first-order absorption and an absorption lag time	Binomial logistic regression to assess the relationship between bosutinib exposure and efficacy outcomes cumulative MMR (cumulative major molecular response) and ccyr (cumulative complete cytogenetic response)	A significant exposure–response relationship was identified between bosutinib exposures of log(Ctrough) and log(Cavg) with cumulative MMR and cumulative ccyr, respectively A significant exposure–response relationship was identified between time-to- event and log(Cavg),

				Ordinal logistic regression to assess the relationship between bosutinib exposure and safety outcomes (8 prespecified adverse events)	Ctrough, and Cavg with diarrhea, nausea, and vomiting, respectively
Van Ruth et al, 2004 (160)	Antineoplastic agents	Mitomycin	One-compartment model for peritoneal perfusate - Two-compartment model for plasma Covariate : V1, perfusate volume; V2, duration of surgical procedure; CL, BSA	Logarithmic model for thrombocytes- Sigmoidal Emax model for leucocyte	Relationships between plasma exposure and haematological toxicity were quantified. The authors estimate an ideal dose of mitomycin during HIPEC to be approximately 25 mg/m2.
You et al, 2008 (161)	Antineoplastic agents	Etoposide	Two-compartment pharmacokinetic model	. Patients were considered responders if there was an estimated reduction in assessable lesions by over 50% Toxic events were reported by the investigators according to the NCI-CTC grading system.	The authors suggest that etoposide dosing should be individualized based on target systemic exposure (AUC VP16) rather than BSA.
Yago et al, 2023 (162)	Antineoplastic agents	Carfilzomib	Two-compartment PK model with linear distribution, first-order elimination, and an effect of body surface area on clearance,	Mechanistic model that describes the irreversible binding of carfilzomib to the proteasome and the synthesis and turnover of the proteasome	The once-weekly (70 QW) and twice-weekly (56 BIW) dosing regimens of carfilzomib resulted in comparable proteasome inhibition and clinical response, despite the 70 QW regimen having a higher maximum concentration but lower overall exposure.
Li et al, 2019 (163)	Antineoplastic agents	Atezolizumab	Two-compartment population PK model with dose-linear elimination	An indirect-response (IDR) model to describe the time course of the biomarkers IL-18 and ITAC (interferon-inducible T-cell alpha) chemoattractant A tumor growth inhibition (TGI) model to describe the changes in tumor size over time	AUC was a major predictor of initial tumor shrinkage, but its effect dissipated over time, while RCFB IL-18,d21 was relevant to the duration of the antitumor response.
Temant et al, 2015 (164)	Immunosuppressants	Adalimumab	One-compartment PK model with first-order absorption and elimination	Direct Emax PD model for the relationship between adalimumab concentration and DAS28, and an indirect response PD model with inhibition of the input for the relationship between adalimumab concentration and CRP	Simulations showed that a 160 mg loading dose of adalimumab can reduce the time to reach efficacy in terms of both CRP and DAS28 after the first injection. -The authors conclude that a 160 mg loading dose may lead to an increased benefit from adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients.
Combes et al, 2018 (165)	Immunosuppressants	Everolimus	Two compartments model including five main parameters: the first-	Stepwise model that first describes the baseline	A target everolimus C min range of 5-15 ng/ml is recommended to

			order absorption constant (ka), the clearance (Cl), the intercompartmental clearance (Q), and the volumes of distribution of the central and peripheral compartments (respectively V2 and V3). BSA as a covariate On Cl/F, Q/F, V2/F and V3/F, time-varying CYP3A inducer status on Cl/F	disease state using a Poisson model, then adds a placebo effect component, and finally adds an everolimus effect component using an inhibitory Emax model	ensure treatment efficacy for patients with treatment-refractory partial-onset seizures associated with tuberous sclerosis complex.
Azzopardi et al, 2022 (166)	Immunosuppresseurs	Antithymocyte Globulin (ratg)	Two-compartment model with a third compartment to describe the pharmacokinetics of total and active ratg	Lymphocyte subpopulation counts were used as biomarkers Of ratg effects	Simulations suggest that decreasing the standard 6 mg/kg ratg dose may be beneficial in elderly patients and patients with the V allele of the FCGR3A polymorphism, as it can improve tolerance without significantly impacting efficacy.

La plupart des études retrouvées sont ciblées sur les anti-infectieux et les anticancéreux car ces classes médicamenteuses présentent plus de risques, plus de variabilités PK et/ou PD et sont utilisées sur des populations à risques (enfants, personnes âgées, immunodéprimés...)

Concernant les 42 études de pratique clinique concernant l'optimisation thérapeutique, 24 concernent des antibiotiques/antimycobactériens, 2 des antifongiques, 4 des antiépileptiques, 7 des antinéoplasiques, 2 des antiprotozoaires, 3 des immunosuppresseurs. Une étude de chaque classe ATC a été détaillée ci-dessous, basée sur l'innovation de l'approche PK/PD et l'impact qu'elle a eu.

Antibiotiques

Le but de l'étude de Bastos *et al*(143), est d'optimiser les schémas posologiques de la témocilline (antibiotique temps dépendant), chez des patients hémodialysés. Le modèle PK qui décrit le profil PK de cette molécule chez ces patients après administration par voie IV à la dose de 1, 2 ou 3g les jours de dialyse, est à deux compartiments avec une élimination de premier ordre pour la clairance totale et une élimination non linéaire de Michaelis Menten pour la clairance de dialyse (fixé à 0 lors des périodes inter-dialyse). Un modèle de liaison non linéaire a été utilisé pour relier les concentrations sériques totales (C_{tot}) et les concentrations sous forme libre (C_u) décrit par l'équation 27 ci-dessous

$$C_{tot} = C_u + \frac{C_u \cdot B_{max}}{C_u + K_d} \quad \text{équation 27}$$

C_{tot} représente la concentration totale de temocilline dans le sérum, C_u représente la concentration de temocilline sous forme libre (non liée) dans le sérum, B_{max} est la capacité maximale de liaison des protéines sériques, c'est-à-dire la concentration maximale de temocilline qui peut être liée aux protéines,

K_d est la constante de dissociation à l'équilibre, qui représente la concentration de temocilline sous forme libre à laquelle 50% des sites de liaison sont occupés.

Le schéma du modèle PK final est disponible sur la figure 12. Le poids sec (poids idéal à atteindre en fin de dialyse) a été ajusté de manière allométrique en fonction des paramètres de clairance et de volume. Le PTA a été défini comme la probabilité d'atteindre l'objectif de $40\%fT_{>MIC}$ (pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre d'antibiotique est supérieure à la CMI $\geq 40\%$). Les simulations Monte Carlo ont montré que le schéma posologique actuellement autorisé (1g/24h, 2g/48h et 3g/72h) atteint un PTA de 90 % pour une CMI jusqu'à 8 mg/L. Cependant, un nouveau schéma posologique a été proposé pour atteindre un PTA de 90 % pour une CMI de 16 mg/L alors que celui actuellement autorisé (1g/24h, 2g/48h et 3g/72h) n'atteignait que 60%, 72% et 71% respectivement. Le nouveau schéma posologique prend en compte la période inter dialyse et le poids sec, qui permet d'obtenir une fraction cumulative de réponse (CFR) supérieure à 80 % contre *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* et *Enterobacter spp.*, alors que celui actuellement autorisé ne permet d'atteindre qu'un CFR de 68.5% maximum pour une CMI de 16mg/L. Ce qui constitue une amélioration par rapport aux schémas posologiques autorisés-(143).

La modélisation PK/PD dans cet article a permis d'optimiser l'utilisation de la temocilline chez les patients sous hémodialyse en fournissant des recommandations posologiques basées sur une compréhension approfondie du comportement du médicament dans cette population particulière. Cela a conduit à des propositions de schémas posologiques plus efficaces, améliorant ainsi les perspectives de succès thérapeutique dans le traitement des infections graves causées par des bactéries résistantes.

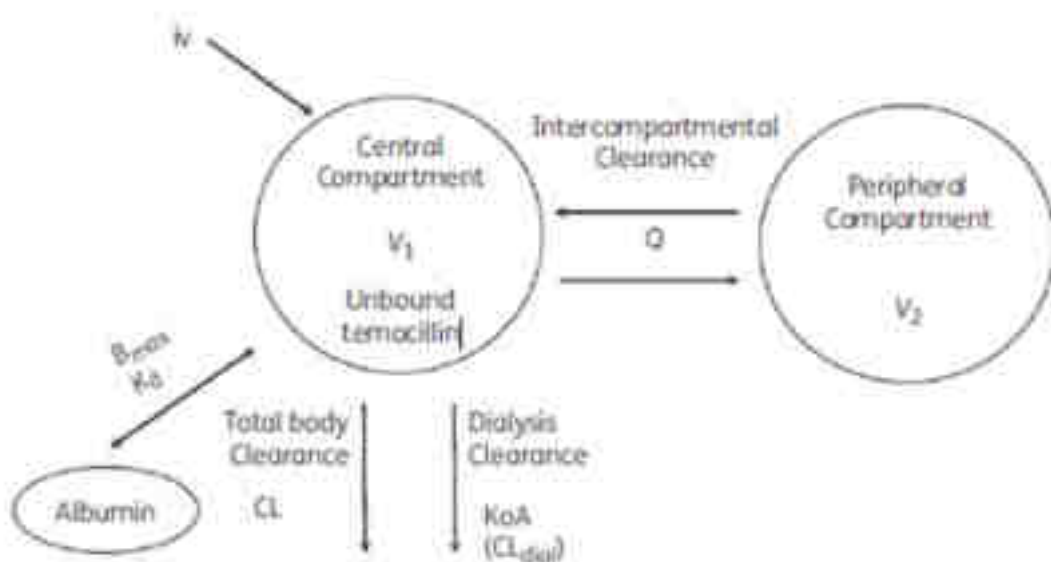


Figure 13 : schéma du modèle PK final de la temocilline (Bastos et al, 2018(143))

V1 : volume du compartiment central, V2 : volume du compartiment périphérique, Q : la clairance inter-compartimentale, Cl : la clairance totale, KoA : coefficient de surface de transfert de masse du filtre de dialyse, Cl_{dial} : la clairance de dialyse, Bmax : la capacité maximale de liaison, K_d : la constante de dissociation à l'équilibre

Antifongiques

L'objectif de l'étude de Mangal *et al*(153), est d'établir le schéma posologique optimal d'un antifongique azolé, le voriconazole, pour traiter les infections fongiques invasives causées par *Candida spp* et *Aspergillus spp*. Le modèle PK compatible avec le meilleur profil PK du voriconazole administré par voie PO à des doses comprises entre 200 et 600mg/12h, est un modèle à 1 compartiment avec une absorption de premier ordre et une élimination saturante de Michaelis-Menten, expliquée par le profil métabolique du voriconazole qui est métabolisé par les enzymes du cytochrome P450, et principalement par le CYP2C19. À des concentrations thérapeutiques, le métabolisme de voriconazole peut atteindre un plateau (saturation), ce qui signifie que l'élimination du médicament ne suit plus une cinétique d'ordre un (linéaire), où la vitesse d'élimination est proportionnelle à la concentration. Le génotype du CYP2C19 (non métaboliseur, métaboliseur intermédiaire, métaboliseur rapide ou métaboliseur ultra-rapide) et l'administration concomitante de pantoprazole ont été retrouvés comme covariables de la constante de Michaelis-Menten. Le modèle PK/PD proposé est basé sur une PTA $\geq 90\%$, la PTA a été calculée avec les 2 indices d'efficacité suivants : $C_{\text{trough,ss}}/\text{CMI} > 2$ (le rapport de la concentration à l'état d'équilibre sur la CMI doit être supérieur à 2) et $\text{fAUC}_{24}/\text{CMI} \geq 25$ (fraction de l'AUC sur 24h par rapport à la CMI doit être supérieure à 25). La dose de voriconazole recommandée de 200 mg est montrée comme suffisante pour traiter les infections par *Candida spp.*, tandis que pour les infections par *Aspergillus spp*, des doses supérieures sont nécessaires, et elles sont comprises entre 300 et 600 mg en fonction du génotype CYP2C19 du patient et de l'administration concomitante de pantoprazole. Les auteurs ont conclu que les approches d'optimisation thérapeutique basées sur le TDM (suivi thérapeutique pharmacologique) et sur le génotype ne s'excluent pas l'une l'autre, mais sont complémentaires (153) puisqu'elles ont permis d'adapter les posologies en fonction du type d'infection (*Candida spp* ou *Aspergillus spp*), en fonction du génotype CYP2C19 et en fonction des interactions médicamenteuses.

La modélisation PK/PD a permis de personnaliser les doses de voriconazole en fonction des caractéristiques spécifiques des patients, telles que le génotype CYP2C19, l'utilisation de pantoprazole, et le type d'infection. Elle a également permis de prédire les concentrations de voriconazole dès les premiers jours du traitement, évitant ainsi le délai de 5 à 7 jours généralement nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre avec les méthodes traditionnelles de surveillance thérapeutique des médicaments (TDM).

Antiépileptiques

Schoemaker et al(125), ont analysé dans leur étude la correspondance des paramètres concentration-effet entre les adultes et les enfants en construisant des modèles combinés PK/PD des populations adulte et pédiatrique des antiépileptiques en prenant l'exemple du lévétiracétam. Le modèle combiné a été réalisé en se basant sur des données PK (concentrations) et PD (fréquence des crises) provenant à la fois des adultes et des enfants puis, les paramètres Emax et EC50 du modèle ont été comparés entre les adultes et les enfants. La modification des paramètres concentration-effet du lévétiracétam a ensuite été utilisée pour ajuster le modèle PK/PD adulte du brivaracetam afin de pouvoir prédire les effets du brivaracetam chez les enfants. Cette transposition du modèle a été effectuée car le levetiracetam est un antiépileptique qui interagit sur la même protéine cible SV2A que le brivaracetam. Le modèle PK qui décrit le profil PK du lévétiracétam chez ces patients après administration par voie PO est un modèle à un compartiment avec absorption et élimination de premier ordre. L'influence du poids corporel sur la clairance (CL) et le volume de distribution (V) a été estimée à l'aide d'une équation allométrique. Le modèle PD était un modèle de comptage avec une distribution binomiale négative, pour décrire les crises quotidiennes alors que les taux de crises étaient fonction à la fois des effets du placebo et du médicament. Le développement d'un modèle PK/PD combiné pour la population adulte et pédiatrique du levetiracetam n'a révélé aucune différence au niveau des paramètres Emax et EC50 entre les adultes et les patients pédiatriques âgés de plus de 4 ans, permettant ainsi d'ajuster le modèle PKPD chez l'adulte du brivaracetam pour en faire un modèle combiné adulte/enfant. Cette étude permet ainsi de prouver l'applicabilité des modèles PK/PD combinés pour prédire les doses efficaces chez les enfants atteints d'épilepsie focale, la réponse maximale étant attendue à une dose d'environ 4 mg/kg/jour (125).

La modélisation PK/PD a permis de combiner les données pharmacocinétiques des adultes et des enfants pour simuler et évaluer l'efficacité du brivaracétam, un médicament antiépileptique, chez les patients pédiatriques. Grâce à cette approche, il a été possible de prédire les doses efficaces chez les enfants, réduisant ainsi la nécessité de réaliser des essais cliniques de détermination de doses spécifiques à cette population, tout en garantissant une efficacité similaire à celle observée chez les adultes.

Antinéoplasiques

L'objectif de l'étude de Yago *et al*(162), était d'optimiser les schémas posologiques du carfilzomib en utilisant un modèle PK/PD mécanistique pour prédire l'inhibition du protéasome et les réponses cliniques associées et en comparant deux schémas posologiques : 70 mg/m² une fois par semaine vs 56 mg/m² deux fois par semaine. Le modèle PK compatible avec le profil de cette molécule administrée par voie IV est un modèle à deux compartiments avec une élimination de premier ordre. La surface corporelle des patients a été retenue comme covariable significative de la clairance. Le modèle PD utilisé dans cette étude repose sur le mécanisme d'action du carfilzomib, un inhibiteur irréversible de l'activité chymotrypsine-like (CT-L) du protéasome 20S. Le modèle PK/PD mécanistique utilise des simulations pour

mettre en lien l'inhibition du protéasome avec les concentrations intracellulaires en carfilzomib (estimé être rapidement à l'équilibre avec les concentrations extra-cellulaires). Ces résultats ont été comparés aux réponses cliniques (taux de réponse globale et taux de survie sans progression). Le modèle a prédit que les différents schémas posologiques avaient une inhibition du protéasome comparable après cinq cycles de traitement ainsi que des réponses cliniques comparables dans les mêmes conditions. Bien que le régime de 70 mg/m² une fois par semaine ait montré une concentration maximale (C_{max}) plus élevée et une aire sous la courbe (AUC) plus faible par rapport au régime de 56 mg/m² 2 fois par semaine, l'inhibition moyenne du protéasome était similaire. Ce modèle PK/PD a permis de prouver que les deux schémas de traitements étaient comparables et donc qu'un intervalle posologique plus long et plus pratique pour les patients peut être utilisé sans perte d'efficacité (162).

La modélisation PK/PD a permis ainsi d'optimiser les posologies et de proposer des schémas posologiques plus adaptés en pratique clinique.

Antiparasitaires

L'objectif de l'étude de Wallender *et al*(156), est d'optimiser le schéma posologique de la combinaison dihydroartémisinine-pipéraquine (DHA-PQ) pendant la prévention intermittente du paludisme pendant la grossesse (IPTp) pour maximiser l'efficacité protectrice de la DHA-PQ, et limiter la sélection de parasites résistants. Pour ce faire, les auteurs ont développé un modèle PK/PD pour la pipéraquine. Le modèle PK compatible avec le profil de la DHA-PQ administré par voie PO à la dose de 120mgDHA/960mgPQ, est un modèle à 2 compartiments provenant de la littérature. 2 modèles de PK/PD ont été développés. Pour le modèle PK/PD d'efficacité protectrice, une relation log-linéaire négative a permis d'ajuster correctement l'association entre les concentrations plasmatiques de PQ et le risque d'infection au paludisme. Tandis que pour le modèle de résistance, une relation log-linéaire a permis de corréliser correctement la concentration en PQ et la probabilité d'infection à *P. falciparum* mutants (génotype pfmdr1 86Y ou pfert 76T, qui sont associés à une diminution de la sensibilité aux antipaludiques). Des concentrations plus élevées de pipéraquine sont nécessaires pour prévenir les infections avec des parasites mutants par rapport aux parasites de type sauvage. Les auteurs ont trouvé que la probabilité d'infections à doses égales était plus élevée au deuxième trimestre de grossesse, nécessitant une dose plus élevée pour atteindre un taux de protection de 99%. Les simulations ont permis de trouver que l'association DHA-PQ quotidienne à faible dose (40 mg DHA/320 mg PQ au lieu de la dose initiale 120mg DHA/960 mg PQ) devrait entraîner un nombre médian d'infections et d'infections mutantes le plus faible, avec une réduction estimée des infections mutantes supérieures à 99%. La modélisation

PK/PD a permis d'optimiser les schémas posologiques de DHA-PQ pour maximiser l'efficacité protectrice tout en minimisant la sélection de parasites résistants et donc réduisant le risque d'émergence de résistance pour une thérapie préventive. (156).

Immunosuppresseurs

L'objectif de l'étude de Ternant *et al*(164), est d'analyser la relation dose-concentration-effet d'un anticorps monoclonal, l'adalimumab, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). Le modèle PK final compatible avec le profil de la molécule administrée par voie SC à la dose de 40mg/sem est un modèle à un compartiment avec absorption de premier ordre, ce qui est concordant avec les modèles retrouvés dans la littérature. Le sexe et le poids corporel sont des covariables de la clairance. Pour les modèles PK/PD, il y a un modèle de réponse indirect entre la protéine C réactive (CRP) et la concentration d'adalimumab et un modèle Emax direct pour la relation entre la concentration d'adalimumab et le DAS28 (Score d'activité de la polyarthrite rhumatoïde, tenant compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires). Les simulations ont montré qu'une dose de charge unique de 160 mg d'adalimumab permettrait d'atteindre des concentrations au-dessus des valeurs obtenues efficaces à l'état d'équilibre entre la première et la cinquième injection réduisant ainsi le temps nécessaire pour atteindre l'effet maximal en termes de CRP et de DAS28 avant la deuxième injection. Cela suggère qu'une dose de charge pourrait améliorer les bénéfices thérapeutiques chez les patients atteints de PR (164).

La modélisation PK/PD a permis d'optimiser les schémas posologiques afin d'atteindre plus rapidement l'état d'équilibre et donc de maximiser l'efficacité.

3.1.3.2.2 Effets indésirables

Les études pertinentes cliniques de PK/PD pour relier les effets indésirables aux concentrations efficaces en vue d'ajuster la posologie pour éviter les risques d'effets secondaires, issues de notre analyse de revue sont résumées dans le tableau 5.

Le tableau inclut les auteurs et l'année de l'article, la classe de médicament impliqué, la description des modèles PK et PD et les applications.

Tableau 5 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications en pratiques cliniques pour l'étude des effets indésirables

Authors	ATC Class	DCI	Model PK	Model PD	Application
---------	-----------	-----	----------	----------	-------------

Friberg et al, 2006 (167)	Antidepressants	Citalopram	One compartment with first order absorption and elimination	The model predicts the probability of abnormal combinations of QT-RR (corrected QT) related to tdp and the effect of activated charcoal on reducing citalopram-induced QT prolongation.	The PKPD model successfully demonstrated delayed QT prolongation following citalopram overdose and the beneficial effect of activated charcoal in reducing citalopram-induced QT prolongation and the associated risk of tdp (torsade de pointe).
Monteiro et al, 2009 (168)	Antiepileptics	Clonazepam	2-compartment model with first order absorption and lag-time	Emax model with time-dependent tolerance. Describing the relationship between clonazepam plasma concentrations and psychomotor impairment.	The study applied modern PK/PD modeling to link clonazepam plasma concentrations with psychomotor impairment, revealing the presence of an acute tolerance phenomenon and highlighting the significance of individual variability in predicting such effects.
Lal et al, 2013 (169)	Antiepileptics	Gabapentin	1-compartment model with linear elimination and 0 absorption order with lag time with crcl and WT covariate for Cl. WT and age covariate for Vd	Logistic regression models to predict the probability of response for icgi-I and pgi-I in relation to gen dose/gabapentin exposure. The analysis also includes evaluating the relationship between gen dose (and gabapentin exposure) and the probability of occurrence of adverse events like dizziness and somnolence/sedation	There were no appreciable differences in somnolence/ sedation and dizziness while subjects were on the 600- and 1200- mg doses. Doses above 1200 mg were associated with an increased incidence of these adverse events after 2 weeks of treatment when the titration period was completed.
Tothfalusi, et al, 2008(170)	Antiepileptics	Carbamazepine	One-compartmental, linear model with first order absorption	Logistic regression was used to model the relationship between adverse effects, concentration and time.	The main findings of the study include the demonstration of clinically important differences in toxicity between bioequivalent carbamazepine tablets, the establishment of a quantitative relationship between neurological adverse effects and absorption rate, and the recommendation of using partial AUC as a more sensitive indicator of adverse events compared to Cmax
Imperial et al, 2022 (171)	Antibacterials for systemic use	Linezolid	Two-compartment model with Michaelis-Menten elimination kinetics	For hemoglobin levels and platelet counts, linezolid's concentration effect was modeled as inhibiting the proliferation of progenitor cells or, more empirically, the synthesis of response in delayed-response PK-pharmacodynamic (PD)	Simulations showed that a lower daily linezolid dose of 600 mg had lower rates of severe neuropathy and severe anemia compared to a higher dose of 1200 mg.
Muto et al, 2011 (172)	Antibacterials for systemic use	Azithromycin	Two-compartment model with first-order absorption and first-order elimination, with a lag time. (Vp/F) and intercompartmental clearance (Q/F)	Regression models to analyze exposure-response relationships using AUC and AUC/MIC as exposure metrics.	The incidence of treatment-related diarrhea was inversely associated with azithromycin exposure.
Lu et al, 2021 (173)	Antineoplastic agents	Ribociclib	Two- compartment model with delayed zero-order oral absorption and first-order clearance. The final model retained tamoxifen on CL besides BW on Q and V2	The ANC (absolute neutrophil count) profile after ribociclib treatment was described using the semimechanistic model coupled with an inhibitory effect of ribociclib on the proliferation of progenitor cells	Reducing the dose of ribociclib can mitigate the decrease in absolute neutrophil count and lower the risk of neutropenia.

Rühs et al, 2012 (174)	Antineoplastic agents	Methotrexate	Two-compartment model All parameters were scaled by BSA. Serum creatinine (CCR) was found as a covariate on CL	An indirect response model was used to describe the HCY concentrations	The PK/PD model developed can quantitatively describe the increase in homocysteine (HCY) concentrations after high-dose methotrexate (HDMTX) treatment.
White-Koning et al, 2011 (175)	Antineoplastic agents	Erlotinib	One-compartment model with first-order absorption and elimination for erlotinib, and a two-compartment model with first-order elimination for the metabolite OSI-420	Relationship between AUC at day 1 (i.e., dose/CL at day 1) and skin toxicity at the midterm treatment visit was evaluated in children and was compared with the relationship previously observed in adults	The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship, i.e. The relationship between erlotinib exposure (AUC) and skin toxicity, was very consistent between children and adults.
Bender et al, 2012 (176) *	Antineoplastic agents	Trastuzumab emtansine	Linear two-compartment PK model with first order elimination	Modified version of the myelosuppression model proposed by Friberg et al., which was used to describe the platelet-time course following T-DM1 dosing using differential equations.	The model supports T-DM1 3.6 mg/kg q3w (toutes les 3 semaines) as a well-tolerated dose with minimal dose delays or reductions due to thrombocytopenia.

Concernant les 10 études de pratique clinique sur les effets indésirables retrouvés, 1 concerne des antidépresseurs, 2 concernent des antibiotiques/antimycobactériens, 3 des antiépileptiques, 4 des antinéoplasiques. Une étude de chaque classe ATC a été détaillée ci-dessous, basé sur l'innovation de l'approche PK/PD et l'impact qu'elle a eu.

Antidépresseurs

L'objectif de l'étude de Friberg et al(167), est de développer un modèle PK/PD décrivant l'évolution temporelle de l'allongement de l'intervalle QT après un surdosage de citalopram et d'évaluer l'effet du charbon actif sur le risque relatif de développer des combinaisons anormales de QT et de rythme cardiaque. Le modèle PK compatible avec le profil du citalopram administré par voie PO, est un modèle à un compartiment avec absorption et élimination de premier ordre. L'intervalle QT est mesuré avec un électrocardiogramme. Au niveau du modèle PK/PD, la relation entre la concentration de citalopram et l'allongement de l'intervalle QT a été modélisée comme une fonction linéaire avec un effet compartiment (utilisé pour expliquer l'effet retard entre la concentration plasmatique du citalopram et l'effet observé sur la prolongation de l'intervalle QT). Le modèle a également pris en compte la correction individuelle de la fréquence cardiaque pour chaque patient, et l'effet de l'âge et du sexe sur l'intervalle QT corrigé. L'effet du charbon actif a été modélisé comme une réduction de la fraction absorbée et une augmentation de la clairance du citalopram. L'administration de charbon actif a réduit de manière significative l'allongement de l'intervalle QT et le risque de combinaisons QT anormales d'environ 60 % pour des doses de citalopram supérieures à 600 mg. Le modèle PK/PD a démontré avec succès l'allongement

retardé de l'intervalle QT après un surdosage en citalopram et l'effet bénéfique du charbon activé pour réduire l'allongement de l'intervalle QT induit par le citalopram et le risque associé de torsade de pointe.

La modélisation PK/PD fournit ici des informations précieuses sur la gestion clinique du surdosage en citalopram et sur les avantages potentiels du charbon activé pour réduire la toxicité cardiaque. Elle a donc permis de prédire le risque d'effets indésirables graves, comme les torsades de pointes, en fonction de la concentration du médicament et de la réponse individuelle du patient, ce qui en fait un outil précieux en cas de surdosage.

Antiépileptiques

L'objectif de l'étude de Monteiro et al(168), est de caractériser la relation entre les concentrations plasmatiques d'un antiépileptique, le clonazépam (appartenant à la classe des 1-4 benzodiazépines) et l'incoordination motrice (un effet indésirable du clonazépam), cet effet indésirable étant éventuellement impliqué dans les accidents de la route. Le modèle PK final développé par les auteurs, compatible avec le profil PK de la molécule administrée par voie PO à la dose de 4mg en dose unique, est un modèle à 2 compartiments avec une absorption de premier ordre et un temps de latence. Le test de substitution de symbole numérique (digit symbol substitution test) est utilisé pour mesurer l'incoordination motrice. C'est un test neuro-psychologique sensible aux lésions cérébrales, à la démence, à l'âge et à la dépression qui se compose de paires (chiffre-symbole) suivies d'une liste de chiffres. Sous chaque chiffre, le sujet doit écrire le symbole correspondant aussi vite que possible. Le nombre de symboles corrects dans le temps imparti (par exemple 90 ou 120 secondes) est mesuré. Ce paramètre a été choisi car il a été montré comme sensible à l'effet des benzodiazépines. L'évolution temporelle de l'incoordination psychomotrice a été bien décrite par un modèle PK/PD basé sur un modèle sigmoïde Emax avec un effet de tolérance dépendant du temps. Les résultats montrent que le clonazépam diminue les performances psychomotrices de $72 \% \pm 3,7 \%$ (effet maximal observé) avec un effet maximal se produisant entre 1.5 et 4 heures après l'administration du médicament.

La modélisation PK/PD a mis en évidence un phénomène de tolérance aiguë ainsi qu'une variation interindividuelle significative, rendant difficile la prédiction du phénomène de tolérance aiguë au niveau individuel. Elle a cependant permis de caractériser la relation entre concentration et effet indésirable, permettant de comprendre l'évolution temporelle de l'incoordination motrice dû au clonazépam.

Antibiotiques

Imperial *et al*(171), ont utilisé des modèles PK et toxicodynamiques pour évaluer les stratégies de dosage d'un antibiotique, le linezolid, afin de minimiser la toxicité hématologique chez les patients atteints de tuberculose multirésistante. Le modèle PK final développé par les auteurs, décrivant le mieux le profil PK de la molécule administrée par voie PO à la dose de 600mg/12h ou 1200mg/24h, est un modèle à deux compartiments avec une élimination de type Michaelis-Menten. Pour le modèle toxico-dynamique, les symptômes de la neuropathie périphérique ont été évalués à l'aide du Test de dépistage de la neuropathie périphérique (qui consiste en une évaluation des symptômes ; douleur ou gênes dans les pieds ou les mains, engourdissements des extrémités, faiblesses musculaires et sensations anormales. Les scores de ces symptômes sont classés dans des catégories allant de « normal » à « sévère »). Puis, la relation entre les concentrations de linézolide et les scores de symptômes ont été modélisés par odds proportionnels (Le modèle de odds proportionnel utilise une approche de logit cumulatif. Cela signifie que pour chaque seuil j séparant les catégories de l'issue, le modèle estime la probabilité cumulée que l'issue soit dans la catégorie j ou dans une catégorie inférieure), tandis que pour les niveaux d'hémoglobine et de plaquettes, le modèle a évalué l'effet de la concentration de linezolid sur l'inhibition de la prolifération des cellules progénitrices. Les modèles ont permis de prédire les profils de concentration-temps et ont été utilisés pour simuler les issues de sécurité pour différentes doses de linezolid (1200 mg et 600 mg quotidiennement). Une diminution de 10% du taux d'hémoglobine après 4 semaines de traitement était un bon prédicteur d'anémie sévère, et la réduction de la dose de 1200 mg à 600 mg sur la base de ce marqueur pouvait prévenir 60% des cas d'anémie sévère. Les simulations ont montré que le linézolide à des doses plus faibles réduit la survenue d'événements indésirables, mais les mesures d'efficacité basées sur la pharmacocinétique (par exemple, $fAUC / MIC_{90} > 119$) suggèrent que l'efficacité du traitement pourrait être compromise (171).

La modélisation PK/PD a donc permis ici d'optimiser les schémas posologiques afin de réduire le risque d'effets indésirables.

Antinéoplasiques

Le but de l'étude de Rühs *et al*(174), est de construire un modèle PK/PD de population en cancérologie pour décrire la relation entre les concentrations de méthotrexate (MTX) et d'homocystéine (HCY) et d'évaluer les effets potentiels de la thérapie de sauvetage au folinate sur l'exposition à l'HCY. Le modèle PK final développé par les auteurs, décrivant le mieux le profil PK du MTX administré par voie IV à des doses de 800mg/m² ou 1g/m², était un modèle à deux compartiments. Les paramètres structurels de ce modèle incluent la clairance totale (CL), le volume de distribution du compartiment central (V1), la clairance intercompartimentale (Q) entre les compartiments central et périphérique, et le volume de distribution du compartiment périphérique (V2). La surface corporelle est une covariable de tous les

paramètres et la clairance de la créatinine est une covariable de la Cl. Le modèle PK/PD était un modèle de réponse indirecte où l'inhibition de l'élimination de l'HCY par le MTX était décrite par un modèle Emax inverse. Les paramètres structurels estimés dans ce modèle incluent la concentration de base d'HCY (HCYBL), la constante de taux d'élimination de l'HCY (k_{out}), et la concentration de MTX à laquelle 50% de l'effet maximal est atteint (EC_{50}). L'âge a été identifié comme une covariable significative de HCYBL, avec une augmentation significative des niveaux de base d'HCY en fonction de l'âge ($p < 0.001$). Le modèle PK/PD développé peut décrire quantitativement l'augmentation des concentrations d'homocystéine après un traitement au méthotrexate à haute dose (HDMTX). Les concentrations plasmatiques d'HCY continuent d'augmenter après la fin de la perfusion de HDMTX, avec ou sans traitement de sauvetage folinique. Le traitement de sauvetage folinique entraîne une diminution plus rapide des concentrations d'HCY et une réduction significative de l'AUC de l'HCY, mais n'affecte pas de manière significative les concentrations maximales de l'HCY(174).

La modélisation PK/PD apporte ici une compréhension détaillée du lien entre les concentrations de MTX et de HCY, offrant ainsi un outil pour évaluer les effets des régimes de folinate sur la cinétique de l'homocystéine, ce qui pourrait être crucial pour anticiper et gérer la neurotoxicité associée au traitement.

3.1.3.2.3 Interactions médicamenteuses

Les études pertinentes, qui étudient la relation entre les concentrations et la survenue d'interactions médicamenteuses, retrouvées dans notre revue systématique sont résumés dans le tableau 6.

Le tableau inclut les auteurs et l'année de l'article, la classe de médicament impliqué, la description des modèles PK et PD et les applications.

Tableau 6 : résumé des modèles PK/PD utilisés et leurs applications en pratique clinique pour l'étude des interactions médicamenteuses

Authors	ATC Class	DCI	Model PK	Model PD	Application
Smit et al, 2019 (177)	Antiprotozoals	Ivermectin and Dihydroartemisinin-Piperaquine	The PK model for ivermectin was a two-compartment oral absorption model. The PK model for piperaquine was a three-compartment oral absorption model	PD model for its effect on qtcf interval used both a linear model and an Emax sigmoidal model	Ivermectin did not affect piperaquine's pharmacokinetics or qtcf-prolongation.
Zandvliet et al, 2008 (178)	Antineoplastic agents	Indisulam and Capecitabine	PK model for capecitabine and metabolites was a One-compartment model with first-order absorption and lag time PK model for indisulam was a transition model with 5 compartments describing CYP2C9 enzyme turnover	PD model for neutrophils and thrombocytes: Semi-physiological model with parameters like mean transit time and feedback	There is a time-dependent pharmacokinetic interaction between indisulam and capecitabine, resulting in increased exposure to indisulam and increased myelotoxicity. The excessive myelosuppression observed after multiple cycles can be explained by this pharmacokinetic interaction.

Kathman et al, 20009 (179)	Antineoplastic agents	Ispinesib/docetaxel	For Ispinesib PK: Two-compartments model For Docetaxel PK: Three-compartments model	Semi-mechanistic model, was used to describe the Impact of the ispinesib–docetaxel combination on ANC -absolute neutrophil count)	The semi-mechanistic model for ANC adequately describes the neutrophil counts after administration of the ispinesib-docetaxel combination.
Sandström et al, 2005 (180)	Antineoplastic agents	Epirubicin-Docetaxel	3-compartiments model with a , first order elimination	The drug-related bone marrow toxicity is described as a linear function of drug plasma concentrations and drug-specific slope parameters	The study developed a PK-PD model that could adequately describe the additive effects of epirubicin and docetaxel on hematologic toxicity, and this model could be used to predict the time course of WBC and the duration of leukopenia.

Concernant les 4 études de pratique clinique concernant les interactions médicamenteuses, 1 concerne des antiparasitaires, 3 des antinéoplasiques. Une étude de chaque classe ATC a été détaillée ci-dessous, basée sur l'innovation de l'approche PK/PD et l'impact qu'elle a eu.

Antiparasitaires

L'ivermectine (antihelminthique) à forte dose, administrée pendant 3 jours en association avec la dihydroartémisinine-pipéraquine (antiprotozoaire), a tué les moustiques se nourrissant sur des individus pendant au moins 28 jours après le traitement lors d'un essai récent (IVERMAL), alors qu'une durée de 7 jours était prévue dans des études cliniques antérieures. C'est dans ce contexte que Smit et al(177) ont eu pour but de comprendre si un métabolite non identifié de l'ivermectine ou une interaction médicamenteuse entre l'ivermectine et la pipéraquine pourrait contribuer à l'effet prolongé de l'ivermectine. Le modèle PK final développé par les auteurs décrivant le mieux le profil PK de l'ivermectine administré per os à des doses de 600µg/kg/j et 300µg/kg/j, est un modèle par voie orale à deux compartiments, le Vd et la Cl étant ajustés en fonction du poids total. Le modèle PK final développé par les auteurs décrivant le mieux le profil PK de la pipéraquine administré per os, quant à lui, est un modèle à trois compartiments, le poids étant également une covariable du Vd et de la Cl. Le modèle PK/PD d'efficacité est un modèle Emax, utilisé pour décrire la relation concentration-effet entre les concentrations plasmatiques d'ivermectine et son effet insecticide. Les paramètres incluent la concentration efficace à 50% (EC50), l'effet maximal (Emax), et l'effet minimal (Emin). Un modèle linéaire et un modèle Emax dynamique ont été utilisés pour évaluer l'effet des concentrations de pipéraquine sur la prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTcF), les paramètres incluent la concentration à laquelle l'EC50 et l'effet maximal sur l'intervalle QT (Δ QTcF). L'étude a démontré une relation indépendante du temps entre

l'exposition à l'ivermectine et son effet insecticide sans trouver de corrélations avec des métabolites de l'ivermectine ou d'interactions médicamenteuses avec la pipéraquline. L'analyse a montré que l'ivermectine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la pipéraquline ou sur la prolongation de l'intervalle QT induite par la pipéraquline, suggérant qu'il n'y a pas d'interaction médicamenteuse significative entre les deux composés(177).

La modélisation PK/PD a été utilisée ici pour évaluer s'il y avait une interaction médicamenteuse significative entre 2 médicaments et d'en expliquer les mécanismes.

Antinéoplasiques

Le but de l'étude de Zandvliet *et al*(178), est d'évaluer le rôle de la capécitabine dans la toxicité hématologique de l'association capécitabine-indisulam (respectivement, un antinéoplasique et un nouveau sulfonamide étudié pour sa potentielle activité antinéoplasique sur les tumeurs solides) - la capécitabine ayant en effet une toxicité hématologique avérée - et de déterminer un schéma posologique adéquat pour cette association. L'indisulam est décrit par un modèle PK à trois compartiments avec deux voies d'élimination : une élimination de premier ordre (linéaire) et une voie saturable (non linéaire) décrite par une équation de Michaelis-Menten. Les polymorphismes des gènes CYP2C9 et CYP2C19 influencent la clairance de l'indisulam. Les mutations CYP2C192 et CYP2C193 réduisent significativement la voie d'élimination linéaire, tandis que la mutation CYP2C9*3 inhibe la voie d'élimination saturable. La capécitabine et ses métabolites sont décrits par un modèle à un compartiment avec absorption de premier ordre et un temps de latence. L'interaction pharmacocinétique entre la capécitabine et l'indisulam est décrite par un modèle de turnover enzymatique. La quantité d'enzymes actives (CYP2C9) serait proportionnelle au Vmax. Le modèle PK/PD de myélosuppression décrit l'effet de l'indisulam et de la capécitabine sur les polynucléaires neutrophiles et les thrombocytes. Il comprend un compartiment de cellules progénitrices et une série de compartiments représentant la maturation des cellules dans la moelle osseuse (figure 12). Il existe une interaction pharmacocinétique temps-dépendante entre l'indisulam et la capécitabine, entraînant une augmentation de l'exposition à l'indisulam et une augmentation de la myélotoxicité. La myélosuppression excessive observée après plusieurs cycles peut s'expliquer par cette interaction pharmacocinétique. L'association de 550 mg/m² d'indisulam et de 1 250 mg/m² de capécitabine deux fois par jour a été considérée comme un schéma posologique sûr. L'intérêt de la modélisation PKPD a été ici de permettre de trouver les schémas de posologie avec le plus d'efficacité et le moins de toxicité (178).

Les modèles PKPD permettent ainsi de répondre à la pratique clinique par le choix du meilleur schéma de posologie d'une association de 2 médicaments pour un maximum d'efficacité tout en limitant leur toxicité.

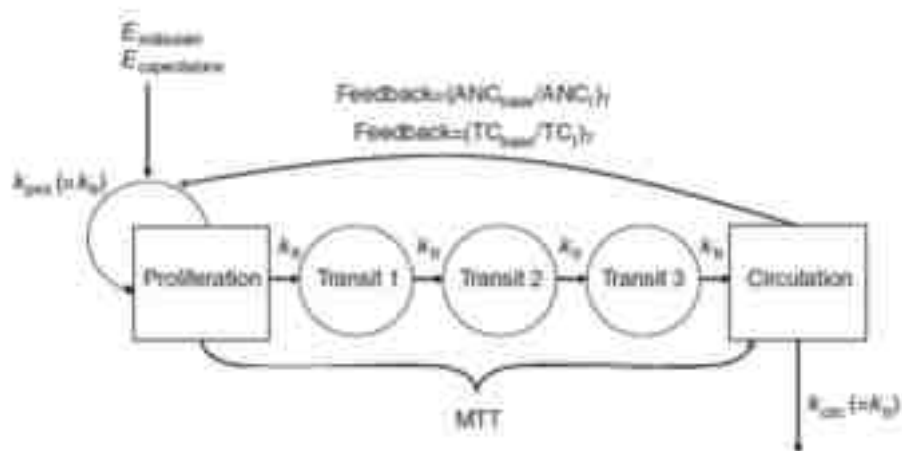


Figure 14 : modèle semi-physiologique décrivant le profil temporel des neutrophiles absolus (ANC) et des thrombocytes (TC) après un traitement par chimiothérapie myélosuppressive, issu de l'article de Zandvliet et al (177)

avec MTT le temps moyen de transit, $E_{\text{indisulam}}$ l'effet de l'indisulam, $E_{\text{capecitabine}}$ l'effet de la capécitabine, k_{prol} la constante de prolifération, k_{circ} la constante de circulation, γ le paramètre de rétroactivité (où une baisse du nombre de cellules sanguines stimule la production de nouvelles cellules.)

3.1.4 Discussion

L'intérêt de ces études repose sur son approche systématique de la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) appliquée à diverses classes ATC et médicaments en cours de développement et pour différents objectifs, mais toujours avec le choix de la posologie la plus adaptée en fonction des effets pharmacodynamiques ou d'efficacité ou de toxicité clinique. La modélisation PK/PD est un outil essentiel pour comprendre la relation entre l'exposition systémique d'un médicament et sa réponse pharmacologique. Elle permet également d'obtenir des résultats plus fiables et plus précis, facilitant ainsi l'optimisation des schémas posologiques, la prédiction des doses efficaces et des doses maximales tolérées, l'évaluation des interactions médicamenteuses ou encore l'extrapolation des modèles animaux chez l'homme. Cette étude de revue bibliographique vise à combler les lacunes de la littérature en fournissant une analyse exhaustive des applications de la modélisation PK/PD pour différentes classes thérapeutiques en recherche et développement, pour des études pré-cliniques avec modèles *in vitro* et/ou animaux ainsi que pour des études cliniques utilisant des modèles chez l'humain. Cette revue met également en lumière l'application de la modélisation PK/PD en pratique clinique, qui sont principalement l'optimisation thérapeutique, l'évaluation des effets indésirables et des concentrations maximales tolérées ainsi que l'évaluation des interactions médicamenteuses.

3.1.4.1 Applications et apports de la modélisation PK/PD

3.1.4.1.1 Recherche & développement

In vitro

Concernant les modèles *in vitro*, tous les modèles retrouvés concernent des anti-infectieux, avec une grande majorité traitant des antibiotiques (28 études concernent des antibiotiques sur les 30 retrouvées). Pour ces modèles, la modélisation PK/PD est appliquée à l'optimisation du traitement, la compréhension des mécanismes d'action ou à l'évaluation de l'effet et de la toxicité.

L'apport de la modélisation PK/PD s'est également traduit par la détermination des synergies efficaces pour traiter des souches résistantes(53) et l'optimisation des schémas posologiques en utilisant des modèles *in vitro* et non humains. En simulant les profils PK observés *in vivo*, cette approche peut réduire le nombre d'animaux nécessaires pour évaluer l'efficacité des médicaments, accélérant ainsi le processus de développement.

In vivo sur modèles animaux

Pour les modèles animaux *in vivo*, les modèles retrouvés concernent les anti-infectieux, les antinéoplasiques et les immunosuppresseurs. Ils sont utilisés pour mieux comprendre l'efficacité des médicaments et leurs toxicités. Une autre application décrite pour ces modèles et celle de modèle translationnel

animal/humain afin d'exporter les modèles PK/PD utilisés chez l'animal et d'étudier leur effet chez l'humain et donc de possiblement faciliter les études cliniques de phases 1, 2 et 3.

En ce qui concerne leur apport ; les modèles PK/PD *in vivo* ont démontré une activité bactéricide supérieure lorsqu'ils sont utilisés en combinaison par rapport aux monothérapies individuelles (59). Ces modèles permettent non seulement de déterminer les concentrations toxiques et d'optimiser les schémas posologiques, mais aussi de faire le lien avec les données humaines grâce à des simulations avancées, comme celles de Monte Carlo. Cela est essentiel pour transposer les résultats précliniques aux essais cliniques humains, en prédisant les doses efficaces et en optimisant les protocoles.

Études cliniques sur l'humain

Concernant les modèles humains, les modèles retrouvés concernent toutes les classes ATC incluses dans cette revue. Leurs applications recouvrent l'efficacité, la toxicité, mais aussi la compréhension des mécanismes PK et PD et leur covariables associées.

Dans les exemples relevés, la modélisation PK/PD a permis de mieux comprendre la cinétique cérébrale de l'escitalopram (71), de prédire l'effet antiviral du maraviroc (91), et de définir la dose maximale tolérée de paclitaxel liposomal (100). Ces modèles ont également contribué à la sélection des doses et à l'ajustement des traitements en fonction des caractéristiques individuelles des patients, réduisant ainsi le nombre de patients nécessaires pour caractériser les relations dose-réponse et accélérant le développement des médicaments.

3.1.4.1.2 Applications en pratique clinique

La grande majorité des articles retrouvés concerne l'optimisation des schémas posologiques. Seulement, 10 études traitent des effets indésirables avec pour objectif l'évaluation des doses maximales tolérées. Quatre études traitent des interactions médicamenteuses avec pour objectif la compréhension des mécanismes de ces interactions et l'adaptation des schémas posologiques pour réduire au mieux les effets indésirables voire toxiques dus à ces interactions. Pour l'optimisation des schémas posologiques, toutes les classes ATC incluses sont représentées à l'exception des antiviraux.

Comme expliqué ci-dessus, la modélisation PK/PD a de nombreuses applications et sa contribution dans ces diverses applications est décrite ci-dessous :

Optimisation des posologies

La modélisation PK/PD permet d'optimiser les schémas posologiques pour différentes populations de patients.

Par exemple, pour la temocilline (143) chez les patients sous hémodialyse, cette approche a permis de formuler des recommandations posologiques basées sur une compréhension approfondie du comportement du médicament dans cette population spécifique. Cela a conduit à des schémas posologiques plus efficaces, améliorant les perspectives de succès thérapeutique, en particulier pour le traitement des infections graves causées par des bactéries résistantes. La modélisation PK/PD joue un rôle crucial dans la personnalisation des doses en fonction des caractéristiques individuelles des patients.

Autre exemple, elle a permis d'ajuster les doses de voriconazole (153) en prenant en compte des facteurs comme le génotype du CYP2C19, l'utilisation de pantoprazole, et le type d'infection. De plus, cette approche permet de prédire les concentrations de voriconazole dès les premiers jours du traitement, évitant ainsi le délai de 5 à 7 jours généralement nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre avec les méthodes traditionnelles de surveillance thérapeutique des médicaments. Grâce aux simulations basées sur les modèles PK/PD, il est possible de valider et d'adapter des schémas thérapeutiques pour maximiser l'efficacité tout en minimisant les risques.

Dans le cas du carfilzomib (162), la modélisation a montré que des intervalles posologiques plus longs pouvaient être utilisés sans perte d'efficacité, rendant le traitement plus pratique pour les patients. De même, elle a permis de proposer des doses de charge optimales pour des médicaments comme l'adalimumab, réduisant le temps nécessaire pour atteindre l'effet thérapeutique maximal (164).

Gestion des effets indésirables

La modélisation PK/PD est un outil précieux pour prédire et gérer les effets indésirables des traitements. Elle permet, par exemple, de comprendre la relation entre la concentration d'un médicament et l'apparition d'effets indésirables graves, comme les torsades de pointes avec le citalopram (167). Elle contribue aussi à identifier des schémas posologiques qui minimisent le risque d'effets indésirables tout en maintenant l'efficacité du traitement, comme cela a été observé avec le linézolide pour la toxicité hématologique (171).

Évaluation des interactions médicamenteuses

Les modèles PK/PD sont également utilisés pour évaluer les interactions entre les médicaments et leurs impacts potentiels sur l'efficacité et la sécurité des traitements. Par exemple, dans le cas de l'ivermectine et de la pipéraquine (177), la modélisation a montré qu'il n'y avait pas d'interaction médicamenteuse

significative, ce qui est crucial pour garantir la sécurité des patients recevant ces traitements combinés. De même, la modélisation a aidé à comprendre les interactions complexes entre l'indisulam et la capécitabine, permettant d'optimiser le schéma posologique pour minimiser la toxicité(178).

3.1.4.2 Limites de la revue systématique de la littérature

On peut observer une grande disparité dans le nombre d'études incluses pour chaque classe ATC. En effet, on retrouve majoritairement des études portant sur des antibiotiques, des antinéoplasiques ou des molécules en cours de développement n'ayant pas de classes ATC (64, 23 et 30 respectivement) ce qui correspond à 74,5 % des études de cette revue de la littérature. Les classes ATC avec le moins d'études retrouvées sont les antidépresseurs (2), les antiparkinsoniens (2), les antipsychotiques (2) et les antifongiques (4). Cependant, ce résultat est en adéquation avec d'autres revues systématiques sur les applications de la PK/PD notamment celle de Pereira et al(181) où les études PK/PD sur les antifongiques sont minoritaires par rapport aux études avec des antibiotiques (181). Il y a également peu d'études PK/PD sur les interactions médicamenteuses et sur les effets indésirables en application clinique (4 et 10 respectivement). Cette disparité peut s'expliquer par des critères d'inclusion trop restrictifs qui ont pu entraîner un biais de sélection notamment pour les classes ATC pour lesquelles peu d'études ont été retrouvées (antidépresseurs et antipsychotiques par exemple). Notre étude n'est pas exhaustive. En effet, toutes les classes ATC ne sont pas incluses dans cette étude, entraînant un manque de visibilité sur les modèles PK/PD et leurs applications pour les classes thérapeutiques manquantes. Il aurait été préférable d'inclure les autres classes ATC en priorisant celles avec des médicaments avec des marges thérapeutiques étroites comme les anesthésiques ou les anticoagulants afin d'obtenir une meilleure vue d'ensemble de l'apport de la modélisation PK/PD dans ces divers domaines. Cela n'a pu être réalisé par manque de temps et de personnels. Cependant une autre revue systématique de la littérature pourra être effectuée avec les classes ATC manquantes.

3.1.4.3 Implication de la modélisation PK/PD dans les pratiques futures

Cette revue bibliographique est novatrice dans ce domaine, car elle inclut plusieurs classes ATC différentes contrairement à celles retrouvées dans la littérature qui se concentrent sur une ou 2 classes thérapeutiques et par le fait qu'il y a peu de revues de la littérature sur les applications PK/PD. De plus, ce travail est basé sur les standards PRISMA qui apportent une meilleure transparence et reproductibilité de par sa méthodologie rigoureuse - détaillée en annexe (tableau 8) - des revues systématiques de la

littérature. Cette méthodologie se traduit notamment par une recherche bibliographique sur minimum deux bases de données, la définition des critères d'exclusion et d'inclusion ou encore par la liste exhaustive des mots clefs saisis dans les bases de données pour la recherche bibliographique. Cependant par rapport à d'autres revues systématiques de la littérature basée sur les standards PRISMA, le nombre d'articles inclus avant screening est faible (429 vs 1327 et 429 vs 956) (182,183).

Le développement de la modélisation PK/PD pour les médicaments à marge thérapeutique étroite et dans le développement des médicaments est un défi à relever dans le futur. Beaucoup d'études de modélisation PK/PD sont déjà réalisées sur les antibiotiques ou les anticancéreux de par les pathologies avec risques de morbi-mortalité de ces patients, leurs marges thérapeutiques étroites, leurs toxicités, leurs caractéristiques PK, leurs variabilités PK-PD et les risques de résistance en lien avec ces pathologies. Cependant, d'autres médicaments d'autres classes ATC pourraient être étudiés de manières plus approfondies, notamment les antifongiques où l'adaptation des schémas posologiques via la modélisation PK/PD, serait intéressante en milieu hospitalier du fait de leur toxicité et de leur caractéristiques PK particulières (demi-vie longue). La modélisation PK/PD pour les patients de soins critiques serait également intéressantes, de par leur pharmacocinétique altérée et leur état de santé fragile (184). Cette altération est multi factorielle. Elle va modifier leurs paramètres PK (V_d et Clairance) ; cette modification peut être due à l'état de choc, à l'insuffisance rénale aigüe qui survient souvent chez ces patients, au remplissage vasculaire ainsi que par les interactions médicamenteuses dues à la polymédication de ces patients. La modélisation PK/PD pour ces patients pourrait s'appliquer à de nombreux médicaments utilisés en réanimation comme les anti-infectieux, les anesthésiques ou encore les immunosuppresseurs.

3.1.5 Conclusion

Cette revue systématique met en évidence l'importance et la diversité des applications de la modélisation PK/PD dans le développement de médicaments et la pratique clinique. Elle souligne les avancées significatives réalisées dans ce domaine, tout en identifiant les défis associés à l'utilisation de ces modèles. En comparant les résultats de différentes classes médicamenteuses, cette étude offre une perspective globale et intégrée des bénéfices et des limitations de la modélisation PK/PD, contribuant ainsi à l'optimisation des traitements médicamenteux et à la personnalisation des soins en fonction des caractéristiques individuelles des patients.

La modélisation PK/PD est donc la meilleure approche pour évaluer l'efficacité d'un médicament et effectuer de l'optimisation de posologie, car elle établit une relation entre la concentration du médicament, l'effet et le temps et fournit donc des informations plus significatives et plus complètes que la modélisation POP-PK qui était beaucoup utilisé antérieurement pour effectuer de l'adaptation de posologie.

Pour le futur, il est crucial de continuer à améliorer la qualité des données et de développer des modèles plus sophistiqués intégrant les variabilités individuelles. Les recherches futures devraient également se concentrer sur l'application de ces modèles pour des classes thérapeutiques pour lesquelles peu de modèles PK/PD ont été retrouvés (antidépresseurs, antipsychotiques, antifongiques).

4 CONCLUSION GENERALE

Les études PKPD sont essentielles et doivent être développées et enseignées de manière approfondie en raison de leur importance croissante dans le domaine de la recherche et de la pratique clinique. Ces études sont particulièrement cruciales dans la recherche préclinique et le développement clinique, où elles jouent un rôle déterminant dans l'optimisation des posologies et l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments.

4.1 IMPORTANCE DES ETUDES PKPD DANS LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

L'intérêt principal de l'approche PK/PD par rapport à la PK seule réside dans sa capacité à fournir une compréhension plus complète et intégrée du comportement d'un médicament dans l'organisme et de ses effets thérapeutiques, ce qui passe par exemple par des relations concentration-efficacité ou concentration-toxicité. Ce qui permet d'intégrer la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de manière simultanée afin d'obtenir une approche plus précise du fonctionnement du médicament et de limiter les variabilités dans la méthodologie.

Les études PKPD sont devenues un outil essentiel dans le développement clinique des médicaments, particulièrement dans le domaine de l'oncologie et de l'infectiologie. Ces modèles permettent de mieux comprendre la relation entre les concentrations plasmatiques des médicaments et leurs effets pharmacologiques, ce qui est crucial pour l'optimisation des posologies, surtout lors des essais de phase 3.

Optimisation des posologies

Dans le cadre du développement clinique, les modèles PKPD sont de plus en plus utilisés pour ajuster précisément les doses de médicaments, en se basant sur les données obtenues lors des études de phase 1. Cela est particulièrement pertinent pour les médicaments antinéoplasiques et immunosuppresseurs, où un ajustement précis des doses peut significativement influencer l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les risques de toxicité. L'utilisation des modèles PKPD permet de prédire plus finement la dose optimale qui maximisera l'effet thérapeutique tout en réduisant les effets secondaires.

Etude translationnelle entre préclinique et clinique

Ces modèles sont également largement utilisés pour faciliter le passage du développement préclinique au développement clinique. Les études PKPD permettent de prédire les doses humaines optimales à partir des données précliniques, améliorant ainsi les modèles translationnels entre les phases de développement. En réduisant l'incertitude liée aux doses efficaces et sûres, ces modèles permettent une transition plus fluide entre les essais précliniques et les essais cliniques, accélérant ainsi le développement des médicaments.

Compréhension des mécanismes d'actions

Les modèles PK/PD permettent de comprendre les mécanismes d'action des médicaments en quantifiant les interactions entre le médicament et sa cible biologique. En comprenant comment un médicament atteint sa cible et interagit avec celle-ci (par exemple, un récepteur ou une enzyme), ces modèles aident à élucider les processus biologiques sous-jacents à son efficacité. Cela peut inclure l'identification de seuils de concentration nécessaires pour induire un effet thérapeutique, ou de mécanismes de rétroaction qui peuvent limiter l'efficacité à certaines concentrations. Ceci permet ainsi de comprendre la relation concentration-efficacité d'un médicament et ainsi de modéliser comment différentes concentrations d'un médicament influencent l'ampleur et la durée de l'effet pharmacologique.

4.2 APPLICATIONS CLINIQUES DES ETUDES PKPD

Optimisation des schémas posologiques

Dans la pratique clinique, les études PKPD sont cruciales pour l'adaptation individualisée des posologies, en tenant compte de la variabilité pharmacocinétique parmi les patients. Cela est particulièrement important pour les populations à risque et pour les médicaments présentant une marge thérapeutique étroite, comme les anticancéreux, les antiépileptiques et les immunosuppresseurs. Ces médicaments nécessitent une surveillance rigoureuse pour éviter les effets toxiques tout en maintenant leur efficacité thérapeutique.

Utilisation raisonnée des médicaments anti-infectieux

Pour les médicaments anti-infectieux, les études PKPD sont essentielles pour une utilisation raisonnée afin d'éviter l'émergence de résistances. En adaptant les doses et les schémas posologiques en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, les cliniciens peuvent optimiser l'efficacité des traitements tout en minimisant le risque de développement de résistances.

Prévention des interactions médicamenteuses

Les études PKPD jouent également un rôle clé dans la prévention des interactions médicamenteuses, notamment avec des classes de médicaments tels que les antifongiques, les antipsychotiques, certains antibiotiques, les antidépresseurs et les antiparkinsoniens. Une compréhension approfondie des interactions PKPD permet aux cliniciens de gérer les risques associés à la polymédication et de garantir une thérapeutique sûre et efficace.

4.3 INTEGRATION DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

L'IA permet l'accélération de la découverte de médicaments en analysant de vastes ensembles de données chimiques et biologiques, identifiant rapidement les candidats prometteurs. Elle utilise des algorithmes de machine learning pour prédire la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des nouvelles molécules (185). Grâce à l'IA, les modèles PK/PD peuvent intégrer des données patients spécifiques pour prédire les réponses individuelles aux traitements, facilitant ainsi la médecine personnalisée (185). L'IA et le machine learning permettent d'affiner les modèles PK/PD compartimentaux, souvent basés sur des données éparses, en intégrant des variables complexes et en améliorant la précision des prédictions (186). Elle aide également à analyser des ensembles de données volumineux et hétérogènes provenant d'essais cliniques et de recherches précliniques, facilitant la découverte de corrélations et de tendances non évidentes (186). En utilisant des modèles PK/PD basés sur l'IA, les essais cliniques peuvent être mieux conçus pour maximiser l'efficacité et minimiser les risques, améliorant ainsi le taux de succès des nouveaux médicaments (185,186). Les modèles PK/PD traditionnels, tels que les modèles Emax, peuvent être limités dans leur capacité à capturer la complexité des interactions médicamenteuses (187). L'IA offre des méthodes avancées pour modéliser ces interactions de manière plus précise (187). Elle améliore la capacité à simuler et à prévoir les comportements des nanomédicaments et de médicaments dans différents scénarios cliniques, permettant ainsi une meilleure planification et un développement plus rapide (187). Elle peut également être utilisée en pratique clinique notamment en utilisant l'apprentissage par renforcement (consistant, pour un agent autonome comme un logiciel, à apprendre les actions à effectuer, à partir d'expériences actives. Il ajuste ces actions en fonctions des résultats obtenus) qui est utilisé en association avec de la modélisation PK/PD pour ajuster les doses de manière dynamique en fonction des réponses individuelles des patients et de personnaliser leur traitements, améliorant ainsi l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets secondaires (188).

L'introduction de l'IA dans la modélisation PK/PD transforme ainsi radicalement la manière dont les médicaments sont développés, testés et administrés. En améliorant la précision des modèles, en intégrant de grandes quantités de données et en permettant des ajustements en temps réel, l'IA facilite une médecine plus personnalisée et efficace. Les principales contributions incluent l'optimisation des doses, la

réduction des effets secondaires, l'accélération de la découverte de médicaments et la prévision précise des réponses aux traitements, rendant ainsi le développement des médicaments plus efficient et sécurisé.

En conclusion, ces modèles PKPD requièrent une expertise spécialisée, nécessitant l'utilisation d'outils et de logiciels complexes, ainsi qu'une maîtrise avancée des techniques statistiques pour intégrer la variabilité des paramètres pharmacocinétiques, comme le démontre chaque étude présentée dans cette revue.

5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Blaschke T. Pharmacokinetics: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion Overview Chapter. In: Flockhart D, Goldstein DB, Altman RB, éditeurs. Principles of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2012 [cité 5 août 2024]. p. 21-6. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/books/principles-of-pharmacogenetics-and-pharmacogenomics/pharmacokinetics-absorption-distribution-metabolism-excretion-overview-chapter/774DC6B49C40D5307D81CF5402C699CE>
2. dp_admin. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 13 août 2024]. Key principles of pharmacology. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/key-principles-of-pharmacology/>
3. Grogan S, Preuss CV. Pharmacokinetics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744/>
4. Nelson E. Kinetics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion. J Pharm Sci. 1 mars 1961;50(3):181-92.
5. Ubeaud-Sequier G. Cours pharmacocinétique fondamentale et clinique , DFGSP2, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg. 2023.
6. Levy G. Kinetics of drug action: An overview. J Allergy Clin Immunol. oct 1986;78(4):754-61.
7. Muir WW, Sams RA. 7 - Pharmacologic Principles and Pain: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. In: Gaynor JS, Muir WW, éditeurs. Handbook of Veterinary Pain Management (Second Edition) [Internet]. Saint Louis: Mosby; 2009 [cité 12 août 2024]. p. 113-40. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323046794100073>
8. Dried blood spot measurement: application in tacrolimus monitoring using limited sampling strategy and abbreviated AUC estimation. [cité 25 oct 2024]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1432-2277.2007.00584.x>
9. Meibohm, Derendorf B Hartmut. Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling. Int J Clin Pharmacol Ther. 1997;35(10):401--413.
10. Bourguignon L. Cours du Pr Laurent Bourguignon, Pharmacocinétique Analyse Non Compartimentale (NCA). Master 2 MDDE, Université de Lyon 1; 2023.
11. Roberts F, Freshwater-Turner D. Pharmacokinetics and anaesthesia. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 1 févr 2007;7(1):25-9.
12. Goutelle S. Cours du Pr Sylvain Goutelle, Sources de variabilité de la pharmacocinétique. Master 2 MDDE, Université de Lyon 1; 2023.
13. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. CPT Pharmacomet Syst Pharmacol. avr 2013;2(4):e38.
14. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. CPT Pharmacomet Syst Pharmacol. sept 2012;1(9):e6.

15. Hénin E. Cours du Dr Emilie Henin, population approach. Master 2 MDDE, Université de Lyon 1; 2023.
16. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res.* 1 oct 1972;5(5):441-59.
17. Chatelut E. Pharmacocinétique : les fondamentaux / Ouvrage du Groupe des Enseignants de Pharmacocinétique (GEPK). Edimark. 2018. 408 p.
18. Peng Y, Cheng Z, Xie F. Evaluation of Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions: A Review of the Mechanisms, In Vitro and In Silico Approaches. *Metabolites.* févr 2021;11(2):75.
19. Ibarra M, Schiavo A, Lesko LJ. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling: Model Structure. In: Talevi A, éditeur. *The ADME Encyclopedia: A Comprehensive Guide on Biopharmacy and Pharmacokinetics* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cité 16 août 2024]. p. 987-95. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-84860-6_167
20. Zhuang X, Lu C. PBPK modeling and simulation in drug research and development. *Acta Pharm Sin B.* 1 sept 2016;6(5):430-40.
21. Edginton AN, Theil FP, Schmitt W, Willmann S. Whole body physiologically-based pharmacokinetic models: their use in clinical drug development. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 1 sept 2008;4(9):1143-52.
22. Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of Four Basic Models of Indirect Pharmacodynamic Responses. *J Pharmacokinet Biopharm.* août 1993;21(4):457-78.
23. Lin JH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of histamine H2-receptor antagonists. Relationship between intrinsic potency and effective plasma concentrations. *Clin Pharmacokinet.* mars 1991;20(3):218-36.
24. Chemicals NRC (US) P on A, Chemicals NRC (US) P on A. ANTICHOLINESTERASES. In: *Possible Long-Term Health Effects of Short-Term Exposure to Chemical Agents: Volume 1 Anticholinesterases and Anticholinergics* [Internet]. National Academies Press (US); 1982 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK217772/>
25. Ganda OP, Kahn CB, Soeldner JS, Gleason RE. Dynamics of tolbutamide, glucose, and insulin interrelationships following varying doses of intravenous tolbutamide in normal subjects. *Diabetes.* avr 1975;24(4):354-67.
26. Alván G, Helleday L, Lindholm A, Sanz E, Villén T. Diuretic effect and diuretic efficiency after intravenous dosage of frusemide. *Br J Clin Pharmacol.* févr 1990;29(2):215-9.
27. Trang M, Dudley MN, Bhavnani SM. Use of Monte Carlo simulation and considerations for PK-PD targets to support antibacterial dose selection. *Curr Opin Pharmacol.* oct 2017;36:107-13.
28. Hu J, Zhang J, Chen Y, Liang W, Wu S. In Vitro Anaerobic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model to Simulate the Bactericidal Activity of Levornidazole Against *Bacteroides fragilis*. *Clin Ther.* avr 2017;39(4):828-36.
29. Wu J, Racine F, Wismer MK, Young K, Carr DM, Xiao JC, et al. Exploring the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationship of Relebactam (MK-7655) in Combination with Imipenem in a Hollow-Fiber Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2018;62(5):e02323-17.

30. Werth BJ, Rybak MJ. Ceftaroline plus avibactam demonstrates bactericidal activity against pathogenic anaerobic bacteria in a one-compartment in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):559-62.
31. Steed ME, Vidaillac C, Winterfield P, Biek D, Rybak MJ. Evaluation of ceftaroline activity versus ceftriaxone against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with various susceptibilities to cephalosporins in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2012;56(5):2691-5.
32. Bergen PJ, Li J, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW. Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother.* mars 2008;61(3):636-42.
33. Berti AD, Theisen E, Sauer JD, Nonejuie P, Olson J, Pogliano J, et al. Penicillin Binding Protein 1 Is Important in the Compensatory Response of *Staphylococcus aureus* to Daptomycin-Induced Membrane Damage and Is a Potential Target for β -Lactam–Daptomycin Synergy. *Antimicrob Agents Chemother.* 31 déc 2015;60(1):451-8.
34. Werth BJ, Steed ME, Kaatz GW, Rybak MJ. Evaluation of ceftaroline activity against hetero-resistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and vancomycin-intermediate methicillin-resistant *S. aureus* strains in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model: exploring the « seesaw effect ». *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2013;57(6):2664-8.
35. Lee HJ, Bergen PJ, Bulitta JB, Tsuji B, Forrest A, Nation RL, et al. Synergistic Activity of Colistin and Rifampin Combination against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2013;57(8):3738-45.
36. Hall Snyder AD, Werth BJ, Nonejuie P, McRoberts JP, Pogliano J, Sakoulas G, et al. Fosfomycin Enhances the Activity of Daptomycin against Vancomycin-Resistant Enterococci in an In Vitro Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2016;60(10):5716-23.
37. Gumbo T, Siyambalapitiyage Dona CSW, Meek C, Leff R. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Pyrazinamide in a Novel In Vitro Model of Tuberculosis for Sterilizing Effect: a Paradigm for Faster Assessment of New Antituberculosis Drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2009;53(8):3197-204.
38. Ba BB, Arpin C, Vidaillac C, Chausse A, Saux MC, Quentin C. Activity of gatifloxacin in an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model against *Staphylococcus aureus* strains either susceptible to ciprofloxacin or exhibiting various levels and mechanisms of ciprofloxacin resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2006;50(6):1931-6.
39. Wang J, He J tong, Bai Y, Wang R, Cai Y. Synergistic Activity of Colistin/Fosfomycin Combination against Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *BioMed Res Int.* 23 avr 2018;2018:5720417.
40. Mohamed AF, Cars O, Friberg LE. A pharmacokinetic/pharmacodynamic model developed for the effect of colistin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro with evaluation of population pharmacokinetic variability on simulated bacterial killing. *J Antimicrob Chemother.* mai 2014;69(5):1350-61.
41. Leonard SN. Synergy between Vancomycin and Nafcillin against *Staphylococcus aureus* in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *PLoS ONE.* 24 juill 2012;7(7):e42103.

42. Hall AD, Steed ME, Arias CA, Murray BE, Rybak MJ. Evaluation of standard- and high-dose daptomycin versus linezolid against vancomycin-resistant *Enterococcus* isolates in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2012;56(6):3174-80.
43. Ba BB, Feghali H, Arpin C, Saux MC, Quentin C. Activities of ciprofloxacin and moxifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* and emergence of resistant mutants in an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2004;48(3):946-53.
44. Barber KE, Pogue JM, Warnock HD, Bonomo RA, Kaye KS. Ceftazidime/avibactam versus standard-of-care agents against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* harbouring blaKPC in a one-compartment pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother.* 1 sept 2018;73(9):2405-10.
45. Belley A, Arhin FF, Sarmiento I, Deng H, Rose W, Moeck G. Pharmacodynamics of a Simulated Single 1,200-Milligram Dose of Oritavancin in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2013;57(1):205-11.
46. Bhagunde P, Zhang Z, Racine F, Carr D, Wu J, Young K, et al. A translational pharmacokinetic/pharmacodynamic model to characterize bacterial kill in the presence of imipenem-relebactam. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* déc 2019;89:55-61.
47. Werth BJ, Sakoulas G, Rose WE, Pogliano J, Tewhey R, Rybak MJ. Ceftaroline increases membrane binding and enhances the activity of daptomycin against daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2013;57(1):66-73.
48. Deris ZZ, Yu HH, Davis K, Soon RL, Jacob J, Ku CK, et al. The Combination of Colistin and Doripenem Is Synergistic against *Klebsiella pneumoniae* at Multiple Inocula and Suppresses Colistin Resistance in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2012;56(10):5103-12.
49. Steed ME, Vidaillac C, Rybak MJ. Evaluation of Telavancin Activity versus Daptomycin and Vancomycin against Daptomycin-Nonsusceptible *Staphylococcus aureus* in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2012;56(2):955.
50. Azzopardi EA, Ferguson EL, Thomas DW. Development and validation of an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model to test the antibacterial efficacy of antibiotic polymer conjugates. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2015;59(4):1837-43.
51. Steed ME, Werth BJ, Ireland CE, Rybak MJ. Evaluation of the novel combination of high-dose daptomycin plus trimethoprim-sulfamethoxazole against daptomycin-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model of simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2012;56(11):5709-14.
52. Rose WE, Knier RM, Hutson PR. Pharmacodynamic effect of clinical vancomycin exposures on cell wall thickness in heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* oct 2010;65(10):2149-54.
53. Abdul-Mutakabbir JC, Kebriai R, Stamper KC, Sheikh Z, Maassen PT, Lev KL, et al. Dalbavancin, Vancomycin and Daptomycin Alone and in Combination with Cefazolin against Resistant Phenotypes of *Staphylococcus aureus* in a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *Antibiot Basel Switz.* 14 oct 2020;9(10):696.

54. Tsala M, Vourli S, Georgiou PC, Pournaras S, Daikos GRL, Mouton JW, et al. Triple combination of meropenem, colistin and tigecycline was bactericidal in a dynamic model despite mere additive interactions in checkerboard assays against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2019;74(2):387-94.
55. Dilworth TJ, Leonard SN, Vilay AM, Mercier RC. Vancomycin and piperacillin-tazobactam against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Clin Ther.* 1 oct 2014;36(10):1334-44.
56. Deshpande D, Srivastava S, Meek C, Leff R, Gumbo T. Ethambutol optimal clinical dose and susceptibility breakpoint identification by use of a novel pharmacokinetic-pharmacodynamic model of disseminated intracellular *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2010;54(5):1728-33.
57. Aviles P, Falcoz C, Guillén MJ, San Roman R, Gómez De Las Heras F, Gargallo-Viola D. Correlation between in vitro and in vivo activities of GM 237354, a new sordarin derivative, against *Candida albicans* in an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model and influence of protein binding. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2001;45(10):2746-54.
58. Chauzy A, Akrong G, Aranzana-Climent V, Moreau J, Prouvensier L, Mirfendereski H, et al. PKPD Modeling of the Inoculum Effect of *Acinetobacter baumannii* on Polymyxin B in vivo. *Front Pharmacol.* 2022;13:842921.
59. Yadav R, Bulitta JB, Wang J, Nation RL, Landersdorfer CB. Evaluation of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model-Based Optimized Combination Regimens against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Murine Thigh Infection Model by Using Humanized Dosing Schemes. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2017;61(12):e01268-17.
60. Aye SM, Galani I, Yu H, Wang J, Chen K, Wickremasinghe H, et al. Polymyxin Triple Combinations against Polymyxin-Resistant, Multidrug-Resistant, KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 22 juill 2020;64(8):e00246-20.
61. Kovanda LL, Petraitiene R, Petraitis V, Walsh TJ, Desai A, Bonate P, et al. Pharmacodynamics of isavuconazole in experimental invasive pulmonary aspergillosis: implications for clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother.* juill 2016;71(7):1885-91.
62. Langdon G, Davis JD, McFadyen LM, Dewhurst M, Brunton NS, Rawal JK, et al. Translational pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling; application to cardiovascular safety data for PF-00821385, a novel HIV agent. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2010;69(4):336-45.
63. McCarthy JS, Marquart L, Sekuloski S, Trenholme K, Elliott S, Griffin P, et al. Linking Murine and Human *Plasmodium falciparum* Challenge Models in a Translational Path for Antimalarial Drug Development. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2016;60(6):3669-75.
64. Bueno L, de Alwis DP, Pitou C, Yingling J, Lahn M, Glatt S, et al. Semi-mechanistic modelling of the tumour growth inhibitory effects of LY2157299, a new type I receptor TGF-beta kinase antagonist, in mice. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2008;44(1):142-50.
65. Kobuchi S, Ito Y, Hayakawa T, Nishimura A, Shibata N, Takada K, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling and simulation of 5-fluorouracil for erythropenia in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2014;70(2):134-44.

66. Higgins B, Glenn K, Walz A, Tovar C, Filipovic Z, Hussain S, et al. Preclinical optimization of MDM2 antagonist scheduling for cancer treatment by using a model-based approach. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juill 2014;20(14):3742-52.
67. Bonifacio L, Dodds M, Prohaska D, Moss A, Giaccia A, Tabibiazar R, et al. Target-Mediated Drug Disposition Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model-Informed Dose Selection for the First-in-Human Study of AVB-S6-500. *Clin Transl Sci.* janv 2020;13(1):204-11.
68. Pierrillas PB, Henin E, Ogier J, Kraus-Berthier L, Chenel M, Bouzom F, et al. Tumor Growth Inhibition Modelling Based on Receptor Occupancy and Biomarker Activity of a New Bcl-2 Inhibitor in Mice. *J Pharmacol Exp Ther.* déc 2018;367(3):414-24.
69. Park WS, Park G jin, Han S, Ban S, Park MY, Kim S ho, et al. Human microdosing and mice xenograft data of AGM-130 applied to estimate efficacious doses in patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1 août 2017;80(2):363-9.
70. Getman KE, Balthasar JP. Pharmacokinetic effects of 4C9, an anti-FcRn antibody, in rats: implications for the use of FcRn inhibitors for the treatment of humoral autoimmune and alloimmune conditions. *J Pharm Sci.* avr 2005;94(4):718-29.
71. Kim E, Howes OD, Kim BH, Chon MW, Seo S, Turkheimer FE, et al. Regional Differences in Serotonin Transporter Occupancy by Escitalopram: An [11C]DASB PK-PD Study. *Clin Pharmacokinet.* avr 2017;56(4):371-81.
72. Aymard G, Berlin I, de Brettes B, Diquet B. Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of apomorphine's effect on growth hormone secretion in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol.* août 2003;17(4):473-81.
73. van Esdonk MJ, Stevens J, Stuurman FE, de Boon WMI, Dehez M, van der Graaf PH, et al. The Pharmacodynamic Effects of a Dopamine–Somatostatin Chimera Agonist on the Cardiovascular System. *J Cardiovasc Pharmacol.* août 2019;74(2):128.
74. Bakker C, van Esdonk MJ, Stuurman R (F). E, Borghans LGJM, de Kam ML, van Gerven JMA, et al. Biperiden Challenge Model in Healthy Elderly as Proof-of-Pharmacology Tool: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(11):1466-78.
75. Kim E, Howes OD, Kim BH, Jeong JM, Lee JS, Jang IJ, et al. Predicting brain occupancy from plasma levels using PET: superiority of combining pharmacokinetics with pharmacodynamics while modeling the relationship. *J Cereb Blood Flow Metab.* avr 2012;32(4):759-68.
76. Ivaturi V, Gopalakrishnan M, Gobburu JVS, Zhang W, Liu Y, Heidbreder C, et al. Exposure-response analysis after subcutaneous administration of RBP-7000, a once-a-month long-acting Atrigel formulation of risperidone. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2017;83(7):1476-98.
77. Gidal BE, Jacobson MP, Ben-Menachem E, Carreño M, Blum D, Soares-da-Silva P, et al. Exposure-safety and efficacy response relationships and population pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(3):203-11.
78. van Esdonk MJ, Lindeman I, Okkerse P, de Kam ML, Groeneveld GJ, Stevens J. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Nociceptive Pain Models Following an Oral Pregabalin Dose Administration to Healthy Subjects. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* sept 2018;7(9):573-80.

79. Li Y fei, Wang K, Yin F, He Y chun, Huang J han, Zheng Q shan. Dose findings of antofloxacin hydrochloride for treating bacterial infections in an early clinical trial using PK-PD parameters in healthy volunteers. *Acta Pharmacol Sin.* nov 2012;33(11):1424-30.
80. Meagher AK, Forrest A, Dalhoff A, Stass H, Schentag JJ. Novel pharmacokinetic-pharmacodynamic model for prediction of outcomes with an extended-release formulation of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2004;48(6):2061-8.
81. Ji XW, Xue F, Kang ZS, Zhong W, Kuan IHS, Yang XP, et al. Model-Informed Drug Development, Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Cutoff Value Determination, and Antibacterial Efficacy of Benapenem against Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 21 févr 2020;64(3):e01751-19.
82. Li L, Wu H, Chen Y, Yuan H, Wu J, Wu X, et al. Population Pharmacokinetics Study of Contezolid (MRX-I), a Novel Oxazolidinone Antibacterial Agent, in Chinese Patients. *Clin Ther.* mai 2020;42(5):818-29.
83. Li J, Das S, Zhou D, Al-Huniti N. Population Pharmacokinetic Modeling and Probability of Target Attainment Analyses in Asian Patients With Community-Acquired Pneumonia Treated With Ceftaroline Fosamil. *Clin Pharmacol Drug Dev.* juill 2019;8(5):682-94.
84. Wicha SG, Mundkowski RG, Klock A, Hopt UT, Drewelow B, Kloft C, et al. Is Moxifloxacin a Treatment Option for Pancreatic Infections? A Pharmacometric Analysis of Serum and Pancreatic Juice. *J Clin Pharmacol.* oct 2019;59(10):1405-14.
85. Alsultan A, Furin JJ, Du Bois J, van Brakel E, Chheng P, Venter A, et al. Population Pharmacokinetics of AZD-5847 in Adults with Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2017;61(10):e01066-17.
86. Meagher AK, Passarell JA, Cirincione BB, Van Wart SA, Liolios K, Babinchak T, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2007;51(6):1939-45.
87. Jiang X, Dutreix C, Jarugula V, Rebello S, Won CS, Sun H. An Exposure-Response Modeling Approach to Examine the Relationship Between Potency of CYP3A Inducer and Plasma 4 β -Hydroxy-cholesterol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* janv 2017;6(1):19-26.
88. Schuck EL, Dalhoff A, Stass H, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) evaluation of a once-daily treatment using ciprofloxacin in an extended-release dosage form. *Infection.* déc 2005;33 Suppl 2:22-8.
89. Iyer GR, Liao S, Massarella J. Population analysis of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of RWJ-270201 (BCX-1812) in treating experimental influenza A and B virus in healthy volunteers. *AAPS PharmSci.* 2002;4(4):E22.
90. Krystal M, Chabria S, Austin D, Wolstenholme A, Wensel D, Lataillade M, et al. A Phase 1 randomized study of GSK3732394, an investigational long-acting biologic treatment regimen for HIV-1 infection. *Antivir Ther.* oct 2022;27(5):13596535221131164.
91. Rosario MC, Jacqmin P, Dorr P, van der Ryst E, Hitchcock C. A pharmacokinetic-pharmacodynamic disease model to predict in vivo antiviral activity of maraviroc. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2005;78(5):508-19.

92. Patel K, Kirkpatrick CM, Nieforth KA, Chanda S, Zhang Q, McClure M, et al. Respiratory syncytial virus-A dynamics and the effects of lumicitabine, a nucleoside viral replication inhibitor, in experimentally infected humans. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2019;74(2):442-52.
93. Rayner CR, Bulik CC, Kamal MA, Reynolds DK, Toovey S, Hammel JP, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Determinants of Oseltamivir Efficacy Using Data from Phase 2 Inoculation Studies. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2013;57(8):3478-87.
94. Chigutsa E, O'Brien L, Ferguson-Sells L, Long A, Chien J. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Neutralizing Antibodies Bamlanivimab and Etesevimab in Patients With Mild to Moderate COVID-19 Infection. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2021;110(5):1302-10.
95. Homkham N, Cressey TR, Bouazza N, Ingsrisawang L, Techakunakorn P, Mekmullica J, et al. Role of efavirenz plasma concentrations on long-term HIV suppression and immune restoration in HIV-infected children. *PLoS ONE.* 16 mai 2019;14(5):e0216868.
96. Hien TT, White NJ, Thuy-Nhien NT, Hoa NT, Thuan PD, Tarning J, et al. Estimation of the In Vivo MIC of Cipargamin in Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2017;61(2):e01940-16.
97. Bach T, Deye GA, Codd EE, Horton J, Winokur P, An G. Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model of Oxfendazole in Healthy Adults in a Multiple Ascending Dose and Food Effect Study and Target Attainment Analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 18 janv 2022;66(1):e0143221.
98. Krause A, Dingemanse J, Mathis A, Marquart L, Möhrle JJ, McCarthy JS. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the antimalarial effect of Actelion-451840 in an induced blood stage malaria study in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* août 2016;82(2):412-21.
99. Kathman SJ, Williams DH, Hodge JP, Dar M. A Bayesian population PK-PD model of ispinesib-induced myelosuppression. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2007;81(1):88-94.
100. Fetterly GJ, Grasela TH, Sherman JW, Dul JL, Grahn A, Lecomte D, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of neutropenia during phase I development of liposome-entrapped paclitaxel. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 sept 2008;14(18):5856-63.
101. Li J, Jameson MB, Baguley BC, Pili R, Baker SD. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model of the vascular-disrupting agent 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid in cancer patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 avr 2008;14(7):2102-10.
102. Puchalski T, Prabhakar U, Jiao Q, Berns B, Davis HM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of an anti-interleukin-6 chimeric monoclonal antibody (siltuximab) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 mars 2010;16(5):1652-61.
103. Doi T, Hamaguchi T, Shitara K, Iwasa S, Shimada Y, Harada M, et al. NC-6004 Phase I study in combination with gemcitabine for advanced solid tumors and population PK/PD analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(3):569-78.
104. Keizer RJ, Gupta A, Mac Gillavry MR, Jansen M, Wanders J, Beijnen JH, et al. A model of hypertension and proteinuria in cancer patients treated with the anti-angiogenic drug E7080. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* août 2010;37(4):347-63.
105. Yu Y, Sun W, Liu Y, Wang D. Pharmacodynamic Modeling of CDK4/6 Inhibition-Related Biomarkers and the Characterization of the Relationship Between Biomarker Response and

- Progression-Free Survival in Patients With Advanced Breast Cancer. *J Clin Pharmacol.* mars 2022;62(3):376-84.
106. Trocóniz IF, Garrido MJ, Segura C, Cendrós JM, Principe P, Peraire C, et al. Phase I dose-finding study and a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the neutropenic response of intravenous diflomotecan in patients with advanced malignant tumours. *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 2006;57(6):727-35.
 107. Janssen JM, Dorlo TPC, Niewerth D, Wilhelm AJ, Zwaan CM, Beijnen JH, et al. A Semi-Mechanistic Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of Bortezomib in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Pharmacokinet.* févr 2020;59(2):207-16.
 108. Powderly J, Spira A, Kondo S, Doi T, Luke JJ, Rasco D, et al. Model Informed Dosing Regimen and Phase I Results of the Anti-PD-1 Antibody Buzitinib (ABBV-181). *Clin Transl Sci.* janv 2021;14(1):277-87.
 109. Liang S, Brundage RC, Jacobson PA, Blaes A, Kirstein MN. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of acute N-terminal pro B-type natriuretic peptide after doxorubicin infusion in breast cancer. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2016;82(3):773-83.
 110. Elharrar X, Barbolosi D, Ciccolini J, Meille C, Faivre C, Lacarelle B, et al. A phase Ia/Ib clinical trial of metronomic chemotherapy based on a mathematical model of oral vinorelbine in metastatic non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma: rationale and study protocol. *BMC Cancer.* 20 avr 2016;16:278.
 111. Vugmeyster Y, Ravula A, Rouits E, Diderichsen PM, Kleijn HJ, Koenig A, et al. Model-Informed Selection of the Recommended Phase III Dose of the Inhibitor of Apoptosis Protein Inhibitor, Xevinapant, in Combination with Cisplatin and Concurrent Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2024;115(1):52-61.
 112. Joerger M, Hess D, Delmonte A, Gallerani E, Fasolo A, Gianni L, et al. Integrative population pharmacokinetic and pharmacodynamic dose finding approach of the new camptothecin compound namitecan (ST1968). *Br J Clin Pharmacol.* juill 2015;80(1):128-38.
 113. Diekstra MH, Fritsch A, Kanefendt F, Swen JJ, Moes D, Sörgel F, et al. Population Modeling Integrating Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Pharmacogenetics, and Clinical Outcome in Patients With Sunitinib-Treated Cancer. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* sept 2017;6(9):604-13.
 114. Wang DD, Li C, Sun W, Zhang S, Shalinsky DR, Kern KA, et al. PARP activity in peripheral blood lymphocytes as a predictive biomarker for PARP inhibition in tumor tissues - A population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of rucaparib. *Clin Pharmacol Drug Dev.* mars 2015;4(2):89-98.
 115. Ng CM, Bai S, Takimoto CH, Tang MT, Tolcher AW. Mechanism-based receptor-binding model to describe the pharmacokinetic and pharmacodynamic of an anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin monoclonal antibody (volociximab) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* janv 2010;65(2):207-17.
 116. Fogli S, Danesi R, De Braud F, De Pas T, Curigliano G, Giovannetti G, et al. Drug distribution and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of paclitaxel and gemcitabine in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* nov 2001;12(11):1553-9.

117. Frank T, Kovar A, Strougo A, Vage C, Teuscher N, Wong N. Sutimlimab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Cold Agglutinin Disease. *J Pharmacol Exp Ther.* août 2023;386(2):143-55.
118. Meng A, Anderson K, Nelson C, Ni L, Chuang SM, Bellanti F, et al. Exposure-response relationships for the efficacy and safety of filgotinib and its metabolite GS-829845 in subjects with rheumatoid arthritis based on phase 2 and phase 3 studies. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2022;88(7):3211-21.
119. Tabuchi H, Katsurabara T, Mori M, Aoyama M, Obara T, Yasuda N, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of E6011, a Novel Humanized Antifractalkine (CX3CL1) Monoclonal Antibody: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Single-Ascending-Dose Study. *J Clin Pharmacol.* mai 2019;59(5):688-701.
120. Li N, Du S, Wang Y, Zhu X, Shu S, Men Y, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled phase I study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of KL130008, a novel oral JAK inhibitor, in healthy subjects. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 1 sept 2022;176:106257.
121. Sun H, Van LM, Floch D, Jiang X, Klein UR, Abrams K, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Clin Pharmacol.* déc 2016;56(12):1516-27.
122. Abuqayyas L, Chen PW, Dos Santos MT, Parnes JR, Doshi S, Dutta S, et al. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Properties of Rozibafusp Alfa, a Bispecific Inhibitor of BAFF and ICOSL: Analyses of Phase I Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther.* août 2023;114(2):371-80.
123. Bihorel S, Singhal S, Shevell D, Sun H, Xie J, Basdeo S, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of BMS-986166, a Novel Selective Sphingosine-1-Phosphate-1 Receptor Modulator, and Exposure-Response Assessment of Lymphocyte Counts and Heart Rate in Healthy Participants. *Clin Pharmacol Drug Dev.* janv 2021;10(1):8-21.
124. Hartmann S, Biliouris K, Naik H, Rabah D, Stevenson L, Shen C, et al. A clinical population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for BIIB059, a monoclonal antibody for the treatment of systemic and cutaneous lupus erythematosus. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* juin 2020;47(3):255-66.
125. Schoemaker R, Wade JR, Stockis A. Extrapolation of a Brivaracetam Exposure–Response Model from Adults to Children with Focal Seizures. *Clin Pharmacokinet.* 1 juill 2018;57(7):843-54.
126. Lim CN, Birnbaum AK, Brundage RC, Leppik IE, Cloyd JC, Clark A, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Intravenous and Oral Topiramate and Its Effect on the Symbol-Digit Modalities Test in Adult Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* juin 2016;56(6):714-22.
127. Villanueva V, Majid O, Nabangchang C, Yang H, Laurenza A, Ferry J, et al. Pharmacokinetics, exposure-cognition, and exposure-efficacy relationships of perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures. *Epilepsy Res.* nov 2016;127:126-34.
128. Takenaka O, Ferry J, Saeki K, Laurenza A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of adjunctive perampanel in subjects with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand.* avr 2018;137(4):400-8.
129. Alqahtani SA, Alsultan AS, Alqattan HM, Eldemerdash A, Albacker TB. Population Pharmacokinetic Model-Based Evaluation of Standard Dosing Regimens for Cefuroxime Used in Coronary

- Artery Bypass Graft Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2018;62(4):e02241-17.
130. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Mansfield DL, Dana A, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. *J Antimicrob Chemother.* août 2005;56(2):388-95.
 131. Alsultan A, Abouelkheir M, Elsharawy Y, Alkoraishi A, Osman R, Neely MN, et al. Optimizing Gentamicin Dosing in Pediatrics Using Monte Carlo Simulations. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2019;38(4):390-5.
 132. Guo B, He G, Wu X, Yu J, Cao G, Li Y, et al. Clinical Pharmacokinetics of Levornidazole in Elderly Subjects and Dosing Regimen Evaluation Using Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis. *Clin Ther.* juill 2017;39(7):1336-46.
 133. Bhavnani SM, Hammel JP, Lakota EA, Trang M, Bader JC, Bulik CC, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Target Attainment Analyses Evaluating Omadacycline Dosing Regimens for the Treatment of Patients with Community-Acquired Bacterial Pneumonia Arising from *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 18 avr 2023;67(4):e0221321.
 134. Le J, Bradley JS, Hingtgen S, Skochko S, Black N, Jones RN, et al. Pharmacokinetics of single-dose ceftaroline fosamil in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* nov 2017;52(11):1424-34.
 135. Smith PF, Ballow CH, Booker BM, Forrest A, Schentag JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam and tobramycin in hospitalized patients. *Clin Ther.* août 2001;23(8):1231-44.
 136. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CMJ, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2007;51(9):3290-7.
 137. Bhavnani SM, Rubino CM, Hammel JP, Forrest A, Dartois N, Cooper CA, et al. Pharmacological and patient-specific response determinants in patients with hospital-acquired pneumonia treated with tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2012;56(2):1065-72.
 138. Roubaud Baudron C, Legeron R, Ollivier J, Bonnet F, Greib C, Guerville F, et al. Is the subcutaneous route an alternative for administeringertapenem to older patients? PHACINERTA study. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2019;74(12):3546-54.
 139. Mohamed AF, Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for gentamicin and its adaptive resistance with predictions of dosing schedules in newborn infants. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2012;56(1):179-88.
 140. Lodise TP, Van Wart S, Sund ZM, Bressler AM, Khan A, Makley AT, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiling of Minocycline for Injection following a Single Infusion in Critically Ill Adults in a Phase IV Open-Label Multicenter Study (ACUMIN). *Antimicrob Agents Chemother.* 17 févr 2021;65(3):e01809-20.
 141. Wu J, Wu H, Wang Y, Chen Y, Guo B, Cao G, et al. Tolerability and Pharmacokinetics of Contezolid at Therapeutic and Supratherapeutic Doses in Healthy Chinese Subjects, and Assessment of Contezolid Dosing Regimens Based on Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis. *Clin Ther.* juin 2019;41(6):1164-1174.e4.

142. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T, Suyama H, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of biapenem in adult patients: a dosing strategy. *Chemotherapy*. 2008;54(5):386-94.
143. Miranda Bastos AC, Vandecasteele SJ, Spinewine A, Tulkens PM, Van Bambeke F. Temocillin dosing in haemodialysis patients based on population pharmacokinetics of total and unbound concentrations and Monte Carlo simulations. *J Antimicrob Chemother*. 1 juin 2018;73(6):1630-8.
144. Courjon J, Garzaro M, Roger PM, Ruimy R, Lavrut T, Chelli M, et al. A Population Pharmacokinetic Analysis of Continuous Infusion of Cloxacillin during *Staphylococcus aureus* Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 17 nov 2020;64(12):e01562-20.
145. Lodise TP, Bosso J, Kelly C, Williams PJ, Lane JR, Huang DB. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses To Determine the Optimal Fixed Dosing Regimen of Iclaprim for Treatment of Patients with Serious Infections Caused by Gram-Positive Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 25 janv 2018;62(2):e01184-17.
146. Zheng J, Sun Z, Sun L, Zhang X, Hou G, Han Q, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Linezolid in Patients With Sepsis Receiving Continuous Venovenous Hemofiltration and Extended Daily Hemofiltration. *J Infect Dis*. 16 mars 2020;221(Suppl 2):S279-87.
147. Dimelow R, Wright JG, MacPherson M, Newell P, Das S. Population Pharmacokinetic Modeling of Ceftazidime and Avibactam in the Plasma and Epithelial Lining Fluid of Healthy Volunteers. *Drugs RD*. sept 2018;18(3):221-30.
148. Zhang J, Xu JF, Liu YB, Xiao ZK, Huang JA, Si B, et al. Population pharmacokinetics of oral levofloxacin 500 mg once-daily dosage in community-acquired lower respiratory tract infections: results of a prospective multicenter study in China. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. oct 2009;15(5):293-300.
149. Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, Tamura K, Tanigawara Y. Optimal treatment schedule of meropenem for adult patients with febrile neutropenia based on pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. déc 2011;17(6):831-41.
150. Tanigawara Y, Nozawa K, Tsuda H. Optimal dose finding of garenoxacin based on population pharmacokinetics/pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Eur J Clin Pharmacol*. janv 2012;68(1):39-53.
151. Ide T, Takesue Y, Ikawa K, Morikawa N, Ueda T, Takahashi Y, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of linezolid in sepsis patients with and without continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. mai 2018;51(5):745-51.
152. García-Martínez T, Bellés-Medall MD, García-Cremades M, Ferrando-Piqueres R, Mangas-Sanjuán V, Merino-Sanjuan M. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling of Daptomycin for Schedule Optimization in Patients with Renal Impairment. *Pharmaceutics*. 18 oct 2022;14(10):2226.
153. Mangal N, Hamadeh IS, Arwood MJ, Cavallari LH, Samant TS, Klinker KP, et al. Optimization of Voriconazole Therapy for the Treatment of Invasive Fungal Infections in Adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(5):957-65.
154. García-de-Lorenzo A, Luque S, Grau S, Agrifoglio A, Cachafeiro L, Herrero E, et al. Comparative Population Plasma and Tissue Pharmacokinetics of Micafungin in Critically Ill Patients with

- Severe Burn Injuries and Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2016;60(10):5914-21.
155. Abd-Rahman AN, Marquart L, Gobeau N, Kümmel A, Simpson JA, Chalon S, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Chloroquine in a Plasmodium vivax Volunteer Infection Study. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2020;108(5):1055-66.
 156. Wallender E, Zhang N, Conrad M, Kakuru A, Muhindo M, Tumwebaze P, et al. Modeling Prevention of Malaria and Selection of Drug Resistance with Different Dosing Schedules of Dihydroartemisinin-Piperaquine Preventive Therapy during Pregnancy in Uganda. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2019;63(2):e01393-18.
 157. Moeung S, Chevreau C, Marsili S, Massart C, Fléchon A, Delva R, et al. Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Study of Etoposide in High-Dose Protocol (TI-CE) for Advanced Germ Cell Tumors. *Pharm Res.* 16 juill 2020;37(7):147.
 158. Bensalem A, Mulleman D, Paintaud G, Azzopardi N, Gouilleux-Gruart V, Cornec D, et al. Non-Linear Rituximab Pharmacokinetics and Complex Relationship between Rituximab Concentrations and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) in ANCA-Associated Vasculitis: The RAVE Trial Revisited. *Clin Pharmacokinet.* avr 2020;59(4):519-30.
 159. Garrett M, Knight B, Cortes JE, Deininger MW. Population modeling of bosutinib exposure-response in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer Med.* sept 2023;12(17):17981-92.
 160. van Ruth S, Mathôt RAA, Sparidans RW, Beijnen JH, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of mitomycin during intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(2):131-43.
 161. You B, Tranchand B, Girard P, Falandry C, Ribba B, Chabaud S, et al. Etoposide pharmacokinetics and survival in patients with small cell lung cancer: a multicentre study. *Lung Cancer Amst Neth.* nov 2008;62(2):261-72.
 162. Yago MR, Mehta K, Bose M, Bhagwat S, Chopra VS, Dutta S, et al. Mechanistic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling in Support of a Patient-Convenient, Longer Dosing Interval for Carfilzomib, a Covalent Inhibitor of the Proteasome. *Clin Pharmacokinet.* mai 2023;62(5):779-88.
 163. Netterberg I, Li CC, Molinero L, Budha N, Sukumaran S, Stroh M, et al. A PK/PD Analysis of Circulating Biomarkers and Their Relationship to Tumor Response in Atezolizumab-Treated non-small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Pharmacol Ther.* févr 2019;105(2):486-95.
 164. Ternant D, Ducourau E, Fuzibet P, Vignault C, Watier H, Lequerré T, et al. Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of adalimumab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2015;79(2):286-97.
 165. Combes FP, Baneyx G, Coello N, Zhu P, Sallas W, Yin H, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of oral everolimus in patients with seizures associated with tuberous sclerosis complex. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* oct 2018;45(5):707-19.
 166. Azzopardi N, Longuet H, Ternant D, Thibault G, Gouilleux-Gruart V, Lebranchu Y, et al. Relationship Between Antithymocyte Globulin Concentrations and Lymphocyte Sub-Populations in Kidney Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet.* janv 2022;61(1):111-22.
 167. Friberg LE, Isbister GK, Duffull SB. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of QT interval prolongation following citalopram overdoses. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2006;61(2):177-90.

168. Santos FM dos, Gram KR da S, Ferreira CT, Jacqmin P, Noël F. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Psychomotor Impairment Induced by Oral Clonazepam in Healthy Volunteers. *Ther Drug Monit.* oct 2009;31(5):566.
169. Lal R, Sukbuntherng J, Luo W, Tovera J, Lassauzet ML, Cundy KC. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of gabapentin after administration of gabapentin enacarbil. *J Clin Pharmacol.* janv 2013;53(1):29-40.
170. Tothfalusi L, Speidl S, Endrenyi L. Exposure–response analysis reveals that clinically important toxicity difference can exist between bioequivalent carbamazepine tablets. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2008;65(1):110-22.
171. Imperial MZ, Nedelman JR, Conradie F, Savic RM. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 30 mai 2022;74(10):1736-47.
172. Muto C, Liu P, Chiba K, Suwa T. Pharmacokinetic–pharmacodynamic analysis of azithromycin extended release in Japanese patients with common respiratory tract infectious disease. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 2011;66(1):165-74.
173. Lu Y, Yang S, Ho YY, Ji Y. Ribociclib Population Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Neutrophils in Cancer Patients. *J Clin Pharmacol.* août 2021;61(8):1054-68.
174. Rühs H, Becker A, Drescher A, Panetta JC, Pui CH, Relling MV, et al. Population PK/PD model of homocysteine concentrations after high-dose methotrexate treatment in patients with acute lymphoblastic leukemia. *PloS One.* 2012;7(9):e46015.
175. White-Koning M, Civade E, Geoerger B, Thomas F, Le Deley MC, Hennebelle I, et al. Population analysis of erlotinib in adults and children reveals pharmacokinetic characteristics as the main factor explaining tolerance particularities in children. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juill 2011;17(14):4862-71.
176. Bender BC, Schaedeli-Stark F, Koch R, Joshi A, Chu YW, Rugo H, et al. A population pharmacokinetic/pharmacodynamic model of thrombocytopenia characterizing the effect of trastuzumab emtansine (T-DM1) on platelet counts in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* oct 2012;70(4):591-601.
177. Smit MR, Ochomo EO, Waterhouse D, Kwambai TK, Abong'o BO, Bousema T, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of High-Dose Ivermectin with Dihydroartemisinin-Piperaquine on Mosquitocidal Activity and QT-Prolongation (IVERMAL). *Clin Pharmacol Ther.* févr 2019;105(2):388-401.
178. Zandvliet AS, Siegel-Lakhai WS, Beijnen JH, Copalu W, Etienne-Grimaldi MC, Milano G, et al. PK/PD model of indisulam and capecitabine: interaction causes excessive myelosuppression. *Clin Pharmacol Ther.* juin 2008;83(6):829-39.
179. Kathman SJ, Williams DH, Hodge JP, Dar M. A Bayesian population PK-PD model for ispinesib/docetaxel combination-induced myelosuppression. *Cancer Chemother Pharmacol.* févr 2009;63(3):469-76.
180. Sandström M, Lindman H, Nygren P, Lidbrink E, Bergh J, Karlsson MO. Model describing the relationship between pharmacokinetics and hematologic toxicity of the epirubicin-docetaxel regimen in breast cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2005;23(3):413-21.

181. Pereira LC, de Fátima MA, Santos VV, Brandão CM, Alves IA, Azeredo FJ. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Application in Antibacterial and Antifungal Pharmacotherapy: A Narrative Review. *Antibiotics*. 22 juill 2022;11(8):986.
182. Dhaese S, Heffernan A, Liu D, Abdul-Aziz MH, Stove V, Tam VH, et al. Prolonged Versus Intermittent Infusion of β -Lactam Antibiotics: A Systematic Review and Meta-Regression of Bacterial Killing in Preclinical Infection Models. *Clin Pharmacokinet*. 1 oct 2020;59(10):1237-50.
183. Mohammadi Jouabadi S, Nekouei Shahraki M, Peymani P, Stricker BH, Ahmadizar F. Utilization of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling in Pharmacoepidemiological Studies: A Systematic Review on Antiarrhythmic and Glucose-Lowering Medicines. *Front Pharmacol*. 20 juin 2022;13:908538.
184. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 20 nov 2014;77:3-11.
185. Vora LK, Gholap AD, Jetha K, Thakur RRS, Solanki HK, Chavda VP. Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design. *Pharmaceutics*. juill 2023;15(7):1916.
186. Terranova N, Renard D, Shahin MH, Menon S, Cao Y, Hop CECA, et al. Artificial Intelligence for Quantitative Modeling in Drug Discovery and Development: An Innovation and Quality Consortium Perspective on Use Cases and Best Practices. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;115(4):658-72.
187. Villa Nova M, Lin TP, Shanehsazzadeh S, Jain K, Ng SCY, Wacker R, et al. Nanomedicine Ex Machina: Between Model-Informed Development and Artificial Intelligence. *Front Digit Health* [Internet]. 18 févr 2022 [cité 4 août 2024];4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/digital-health/articles/10.3389/fdgth.2022.799341/full>
188. De Carlo A, Tosca EM, Fantozzi M, Magni P. Reinforcement Learning and PK-PD Models Integration to Personalize the Adaptive Dosing Protocol of Erdafitinib in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;115(4):825-38.

6 ANNEXES

Tableau 7 : Checklist item PRISMA 2020 (de Page et al(188))

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
protocol	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Nom : Bachelot

Prénom : Romain

Née le : 26 Mars 1996 à TOULOUSE

TITRE DE LA THESE :

APPORT DE LA MODELISATION PK/PD DANS LA PRISE EN CHARGE DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX : DE LA THEORIE A LA FAISABILITE PRATIQUE EN CLINIQUE : REVUE SYSTEMATIQUE

Date et lieu de la soutenance : 6 septembre 2024 à ILLKIRCH-GRAFFENSTADEN

N° d'ordre : _____

Résumé :

La thèse explore l'apport de la modélisation PK/PD dans la gestion des traitements médicamenteux. Après une introduction aux concepts fondamentaux de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie, le travail se concentre sur les différents modèles PK en mettant en lumière les modèles POP-PK, les modèles PBPK et les modèles PK/PD. Une revue systématique de la littérature selon les standards PRISMA, a été réalisée pour différentes classes ATC (antibiotiques, antifongiques, antiviraux, antiprotozoaires, antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, antinéoplasiques et immunosuppresseurs). Le but de cette revue était d'évaluer l'application de ces modèles PK/PD dans le développement préclinique et clinique ainsi qu'en pratique clinique. Le mémoire conclut sur l'importance de ces modèles pour améliorer la personnalisation des traitements et propose des perspectives d'intégration de l'intelligence artificielle dans ces approches.

Abstract :

This thesis explores the contribution of PK/PD modeling to drug therapy management. After an introduction to the fundamental concepts of pharmacokinetics and pharmacodynamics, the work focuses on the different PK models, highlighting POP-PK models, PBPK models and PK/PD models. A systematic review of the literature according to PRISMA standards was carried out for different ATC classes (antibiotics, antifungals, antivirals, antiprotozoals, antidepressants, antipsychotics, antiepileptics, antiparkinsonians, antineoplastics and immunosuppressants). The aim of this review was to assess the application of these PK/PD models in preclinical and clinical development, as well as in clinical practice. The thesis concludes with the importance of these models for improving treatment personalization and proposes prospects for integrating artificial intelligence into these approaches.

Keyword :

review, systematic | pharmacokinetics | pharmacodynamics | modeling, drug | research and development | therapeutic drug monitoring |

Nom du Directeur de Thèse : Pr Geneviève UBEAUD-SEQUIER