



DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2006

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Sophie Marolleau

**Modélisation PK/PD d'un polymère d'agent anticancéreux en vue
de son développement clinique**

Le 8 mars 2023

Directrice de thèse : Anne Rodallec

JURY

Président : Étienne Chatelut

1^{er} assesseur : Julien Nicolas

2^e assesseur : Anne Rodallec

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 20 février 2023

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

Remerciements

Il m'est impossible de commencer cette thèse sans affirmer que rien n'aurait été possible sans la compétence, l'enthousiasme, les conseils, les encouragements, le soutien d'Anne Rodallec. Je ne peux que lui exprimer toute ma gratitude pour son accompagnement depuis le début de mon stage de master et pour la direction de ma thèse.

J'ai rapidement été attirée par la pharmacocinétique, discipline que j'ai découverte au travers des cours du Professeur Étienne Chatelut. Mon premier stage en tant qu'étudiante en pharmacie a été fait dans son équipe du CRCT, il m'a confortée mon choix. Dès lors, M. Chatelut a toujours suivi de près mon cursus et n'a cessé de m'encourager à poursuivre. Je lui en suis extrêmement reconnaissante et suis très honorée qu'il ait accepté de présider mon jury de thèse.

Mon travail de thèse est fondé sur le travail du Docteur Julien Nicolas et de son équipe. Les échanges que j'ai eus avec lui, directement ou non, ont toujours été encourageants et enthousiastes. Je le remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

J'ai trouvé dans l'équipe COMPO du CRCM le cadre idéal pour effectuer mon travail. Que ce soit par la qualité des échanges avec chacun de ses membres, par l'ambiance agréable, par la proximité des uns et des autres, par la richesse de la variété des profils, je me suis toujours sentie heureuse de faire partie de cette équipe. Merci à Sébastien Benzekry pour son accueil au sein de l'équipe et de l'aide apporté tout le long de ce projet.

J'ai en particulier eu, le plaisir et l'honneur d'avoir eu l'occasion d'échanger avec le Professeur Athanassios Iliadis, je le remercie sincèrement pour sa disponibilité et pour la richesse de ses commentaires qui m'ont permis d'avancer dans mon travail.

De même, je tiens également à exprimer ma gratitude envers Florence Gattacceca, non seulement pour les échanges fructueux concernant ce travail de thèse que j'ai pu avoir avec

elle, mais aussi pour les nombreux encouragements qu'elle n'a cessé de m'adresser pendant mon master.

Je tenais aussi à remercier mes professeurs à Toulouse et je souhaite particulièrement mentionner le Professeur Pierre Verhaeghe qui a su m'ouvrir les yeux sur mon attirance pour la recherche et m'a encouragée à croire en mes capacités.

Il est également naturel pour moi de remercier sincèrement le Professeur Joseph Ciccolini pour avoir pu faire en sorte que j'intègre l'équipe cette année ainsi que pour son enthousiasme et la confiance qu'il m'accorde.

Je ne peux évidemment pas oublier mes amis, de Toulouse, Marseille ou ailleurs. Tout d'abord ceux avec qui j'ai passé des heures sur les bancs la fac de pharmacie. Gwenaëlle, Camille, Geoffrey, Moriba, Alexandre et Sophie (ma chère homonyme), merci pour tous ces fous rires, le soutien en toute circonstance.

Je ne peux pas ne pas remercier mon binôme, Édouard, avec qui j'ai eu la chance de travailler, d'apprendre, d'évoluer.

Merci à Céline, Frédéric et Albert d'avoir rendu cette année de master à Marseille très chouette !

Enfin, merci à Nathalie, « ma jumelle », pour son soutien indéfectible.

Et j'ai bien évidemment une pensée pour mes proches. Tout d'abord pour mes parents qui m'ont toujours soutenue, même dans mes projets les plus fous comme reprendre mes études à presque 40 ans. Sébastien qui m'a suivie, soutenue, encouragée et tellement aidée dans cette aventure et qui a cru en moi plus que moi-même. Et enfin merci à mes poulpettes d'être les filles les plus chouettes au monde.

Sommaire

Remerciements.....	4
Sommaire	6
Liste des abréviations	9
Liste de figures et tableaux	11
Introduction	13
Généralités et connaissances actuelles.....	15
Partie I : Le paclitaxel	15
I. Origine.....	15
II. Mode d'action	16
III. Indications	16
IV. Effets indésirables	17
V. Pharmacocinétique	19
a. Absorption	19
b. Distribution	20
c. Métabolisation et élimination	20
VI. Modalités d'administration.....	21
Partie II : Les nouvelles formulations du paclitaxel	22
I. Nab-paclitaxel (Abraxane®).....	22
II. Autres formulations de paclitaxel	24
III. Prodrogue polymère de paclitaxel	26
Partie III : Apport PK/PD dans le développement non clinique.....	29
I. Évaluation de la pharmacocinétique.....	29
a. Définition	29
b. Intérêt	29

II.	Apport de la modélisation PK/PD.....	30
a.	Définition	30
b.	Exemple dans une étude en phase I	31
c.	Modélisation PK/PD dans le projet de la prodrogue polymère	32
	Travaux personnels expérimentaux.....	33
	Partie I : Contexte du projet et objectifs	33
	Partie II : Matériels et méthodes	35
I.	Base de données utilisée.....	35
a.	Présentation des données	35
i.	Études pharmacocinétiques <i>in vivo</i>	35
ii.	Études d'efficacité <i>in vivo</i>	35
b.	Traitement des données sur RStudio®	36
i.	Formatage général	36
ii.	Unités	36
iii.	Données manquantes	37
iv.	Censoring.....	37
v.	Observations aberrantes.....	37
II.	Analyse sur PKanalix®	37
a.	Analyse non compartimentale	38
b.	Analyse compartimentale	38
III.	Analyse sur Monolix®	39
a.	Présentation de Monolix®.....	39
b.	Modèle de structure	39
c.	Modèle d'erreur	40
d.	Modèle de pop-PK	40
e.	Optimisation du modèle de pop-PK.....	41
f.	Choix et validation du modèle de pop-PK.....	42
g.	Modèles testés.....	42
h.	Modèle PK/PD.....	43
i.	Modèle PD.....	43
ii.	Modèles PK/PD.....	44
i.	Simulations de schémas posologiques.....	44

Partie III : Résultats	45
I. Analyse sur PKanalix®	45
j. Analyse non compartimentale.....	45
k. Analyse compartimentale	45
IV. Analyse sur Monolix®	46
a. Optimisation du modèle PK unique	46
i. Structure	46
ii. Modèle d’erreur	46
iii. Limites du modèle pop-PK unique	47
b. Optimisation des modèles PK MS et RM séparés	47
i. Modèle RM.....	47
ii. Modèle MS.....	49
c. Modèle PK/PD.....	51
d. Simulations de schémas posologiques.....	52
Discussion	54
Conclusion et perspectives	57
Bibliographie	58
Annexes	63
Abstract	67

Liste des abréviations

AIC	Critère d'information d'Akaike
AUC	Area Under the Curve (aire sous la courbe)
BLQ	Below the Limit of Quantification (sous la limite de quantification)
CA	Analyse compartimentale
CYP450	Cytochrome P450
DLT	Dose-Limiting Toxicities
DMT	Dose maximale tolérée
EPR	Enhanced Permeability and Retention (perméabilité et rétention accrues)
FDA	Food and Drug Administration
IP	Intrapéritonéale
IV	Injection par voie intraveineuse
LC-MS/MS	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
LL	Logarithme de la vraisemblance
LOD	Limite de détection
LOQ	Limite de quantification
MS	Spectrométrie de masse
NCA	Analyse non compartimentale
PK	Pharmacocinétique
pop-PK	Pharmacocinétique de population
PD	Pharmacodynamie
P-gp	Glycoprotéine P
PTX	Paclitaxel
PTX-PAAm	Paclitaxel associé au polyacrylamide

RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RM	Radiomarquage
SC	Injection par voie sous-cutanée
TV	Volume des tumeurs
VPC	Visual predictive check

Liste de figures et tableaux

Figures

Figure 1 : Molécule du paclitaxel	15
Figure 2 : Sites de fixation du paclitaxel sur les microtubules.....	16
Figure 3 : Représentation schématique d'une particule de Nab-paclitaxel	23
Figure 4 : Représentation schématique de la prodrogue polymère hydrosoluble.....	26
Figure 5 : Schématisation de l'administration de la prodrogue polymère de paclitaxel.....	27
Figure 6 : Principaux résultats des études portant sur l'efficacité (PD).....	28
Figure 7 : Schématisation des effets d'un médicament en fonction de l'AUC	30
Figure 8 : Schématisation du projet	33
Figure 9 : Description chronologique des étapes de modélisation PK/PD	34
Figure 10 : Schématisation d'un modèle bicompartimental.....	39
Figure 11 : Optimisation du modèle final.....	41
Figure 12 : Modèle initial et exemple de prédictions du modèle	43
Figure 13 : Modèle structurel retenu après optimisation du modèle PK initial	46
Figure 14 : Schématisation de la modélisation RM.....	48
Figure 15 : Paramètres PK estimés (A) et VPC (B) du modèle RM retenu	49
Figure 16 : Schématisation de la modélisation MS.....	50
Figure 17 : Paramètres PK estimés (A) et VPC (B) du modèle MS retenu.....	50
Figure 18 : Prédiction de croissance tumorale par le modèle PK/PD MS.....	51
Figure 19 : Prédiction de croissance tumorale par le modèle PK/PD RM.....	52
Figure 20 : Simulation de schémas posologiques	53
Figure 21 : Simulations de l'évolution du volume tumorale.....	53

Tableaux

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel	19
Tableau 2 : Liste non exhaustive de formulations alternatives du Paclitaxel.....	25
Tableau 3 : Caractéristiques de l'étude PK <i>in vivo</i> par type d'analyse	35
Tableau 4 : Récapitulatifs des résultats de la NCA (Value_no_BLOQ).....	45
Tableau 5 : Résultats de l'analyse compartimentale	46

Introduction

La majorité des décès imputés au cancer sont de type tumeur solide, dont le cancer du poumon et le cancer du sein qui perdurent entre les plus communs et mortels [1]. Parmi les chimiothérapies disponibles pour leurs traitements, les taxanes telles que le paclitaxel (PTX) sont décrites comme un pilier thérapeutique démontrant notamment une activité antitumorale considérable chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique [2]. Cependant, du fait de sa faible solubilité, le PTX administré uniquement par voie intraveineuse (IV) ne peut pas être administré seul, et nécessite l'addition d'un émulsifiant : le Cremophor EL [3]. Toutefois, en plus des toxicités intrinsèques du paclitaxel, cet excipient peut être responsable d'hypersensibilité à l'administration, malgré une prémédication systématique et contraignante des patients [4].

Dans ce contexte, un axe de recherche est actuellement développé : celui de l'emploi de nouvelles formulations permettant d'optimiser l'administration et améliorer la balance efficacité/toxicité en s'affranchissant notamment de l'emploi du Cremophor EL. Certaines de ces nouvelles formulations sont déjà disponibles dont l'Abraxane® mais toutes s'administrent par voie IV, voie d'administration invasive et impliquant au minimum une hospitalisation de jour. L'arrivée sur le marché de nouvelles formulations administrables en voie sous cutanée (SC), permettrait non seulement l'absence de prémédication mais également un traitement moins complexe à mettre en œuvre (voire une auto-administration), réduisant ainsi le coût et les infections nosocomiales relatives aux hospitalisations tout en améliorant le confort du patient. Cette stratégie a déjà été mise en œuvre pour le trastuzumab dont il est maintenant possible d'administrer par voie SC dans le traitement du cancer du sein HER2 positif [5].

C'est dans cette même optique que, dans le cadre du projet THERMONANO (ERC, 2017), l'équipe du Docteur Julien Nicolas (Institut Galien, CNRS, Université Paris-Saclay, Chatenay-Malabry) a développé un premier polymère de PTX injectable en SC. Il a été démontré, sur la souris BALB/c Nude, une meilleure tolérance (dose maximum tolérée (DMT) augmentée d'un facteur 3) et une plus grande efficacité que le PTX IV standard [6]. Cette nouvelle formulation permet également une optimisation du profil pharmacocinétique (temps de demi-vie augmenté d'un facteur 9, distribution modifiée), laissant place à la possibilité de nouveaux schémas thérapeutiques tels qu'une réduction du nombre d'administrations, une

augmentation de la dose ou, à l'inverse, l'utilisation d'un schéma métronomique, diminuant l'intervalle entre chaque injection de chimiothérapie à des doses réduites. Tout en tenant compte de la commodité du patient, il devient donc essentiel de définir les modalités d'administration optimales de ce nouveau polymère de PTX. Ainsi, l'emploi de la modélisation permet de guider cette recherche en exécutant *in silico* une infinité de simulations. Pour ce projet, afin d'estimer les paramètres pharmacocinétiques, nous avons développé un modèle de population pharmacocinétique (pop-PK) sur le logiciel Monolix®. À partir de données de concentrations plasmatiques chez la souris et après un contrôle de ces données, nous avons construit le modèle puis nous l'avons ajusté, évalué et enfin raffiné. Ce modèle finalisé nous a fourni une estimation des paramètres de PK. À partir de ces paramètres, nous avons pu utiliser le modèle PK/PD [7] et faire le lien entre concentration plasmatique et efficacité. Ainsi, il est possible de simuler et d'explorer un large spectre de schémas thérapeutiques.

Tout d'abord les généralités sur le paclitaxel vont être abordées en mettant l'accent sur les formulations du paclitaxel autre que le Taxol® (PTX avec Cremophor EL) puis sur l'intérêt d'utiliser la modélisation PK/PD dans le développement de nouvelles formulations et, enfin, sur le travail de modélisation PK/PD que nous avons effectué sur une formulation en particulier, la prodrogue polymère développée par l'équipe de l'Institut Galien.

Généralités et connaissances actuelles

Partie I : Le paclitaxel

I. Origine

Le paclitaxel (Figure 1) a été sélectionné pour ses propriétés anti-cancéreuses après le screening de composés d'origine végétale et le test de 115000 extraits venant de 15000 espèces de plantes différentes. Il provient de l'if de l'ouest (*Taxus brevifolia*) et est principalement présent dans son écorce. [8]

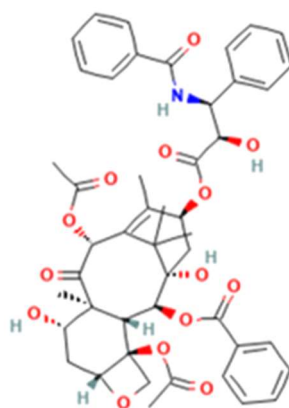


Figure 1 : Molécule du paclitaxel [9]

Seule une faible quantité peut être produite avec une grande quantité d'écorces de plantes millénaires. Cela a limité l'utilisation du paclitaxel jusqu'au développement de la synthèse chimique. En effet, il est maintenant produit par hémisynthèse à partir d'extraits d'aiguilles de *Taxus baccata* ou via un procédé de fermentation de cultures cellulaires de *Taxus*. [10]

Il fait partie de la famille des taxanes, tous issus d'extraits de plantes du genre *Taxus* [11].

À ce jour, trois taxanes différents sont sur le marché et sont utilisés dans le traitement de divers cancers : le paclitaxel, le docétaxel (DTX), dérivé synthétique du PTX et le cabazitaxel (CTX), un taxane récemment synthétisé et approuvé par la FDA [11]. Ce dernier est cependant utilisé uniquement dans le cadre du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration précédemment traité par un traitement à base de docétaxel [12].

II. Mode d'action

Le paclitaxel est un agent anti-microtubules. Il favorise l'assemblage des dimères de α - et β -tubuline en microtubules en réduisant la concentration critique de polymérisation [8]. De plus, en se fixant sur l'unité de β -tubuline (Figure 2), il stabilise les microtubules empêchant ainsi leur dépolymérisation ce qui rend difficile la réorganisation normale du réseau de microtubules essentielle aux fonctions vitales des cellules lors de l'interphase et de la mitose [13] [14], entraînant ainsi leur apoptose.

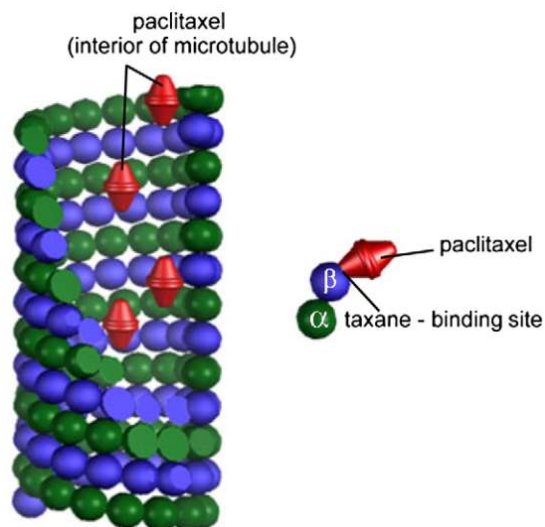


Figure 2 : Sites de fixation du paclitaxel sur les microtubules

Le paclitaxel se lie à la surface intérieure du microtubule au site de liaison des taxanes, supprimant la dynamique des microtubules. [14]

Ce mode d'action bloquant la multiplication des cellules et provoquant leur apoptose en fait un traitement de choix parmi les chimiothérapies anticancéreuses.

III. Indications

Le paclitaxel est utilisé dans la prise en charge de cancers bronchopulmonaires non à petites cellules, de cancers de l'ovaire, de cancers du sein et de sarcomes de Kaposi associés au SIDA pour lesquels les modalités d'administration sont spécifiques [13].

Le paclitaxel peut être utilisé dans le cancer bronchique non à petites cellules aux stades IIIa et IV. Au stade IIa, s'il y a une résecabilité¹ limite, il peut être utilisé associé à un sel de platine plus ou moins une radiothérapie concomitante. Au stade IV, il peut être administré en première ligne selon le type de cancer (épidermoïde ou non) et selon l'expression tumorale de PD-L1. Il sera alors en association avec un sel de platine, un anticorps anti VEGF (bévacizumab) et un anti PD-L1 (atézolizumab) ou un anticorps monoclonal anti PD-1 (pembrolizumab).

Dans le cadre du traitement du cancer du sein, les deux taxanes indiqués sont le docétaxel et le paclitaxel, maintenant traitements de référence dans ce type de cancer. Selon les stades et le statut HER2 de la patiente, le paclitaxel peut être associé avec des anti-HER2 tels que le trastuzumab ou pertuzumab, des anthracyclines telles que la doxorubicine, le lapatinib, la capécitabine et/ou le bévacizumab.

En effet, en situation métastatique, les taxanes ont montré un meilleur taux de réponse et de plus longues survie globale et survie sans progression en comparaison aux autres cytotoxiques [15]. De même, en situation adjuvante, 73 % des essais cliniques conduits ont également démontré l'intérêt des taxanes, avec une amélioration nette de la survie sans progression (selon les études, Hazard Ratio : HR entre 0,88 et 0,94), et ce, sans présenter de plus fortes toxicités [15], [16].

Enfin, dans le traitement des patients en stade avancé du sarcome de Kaposi lié au SIDA, le paclitaxel est indiqué après échec d'un traitement antérieur par des anthracyclines liposomales [13].

IV. Effets indésirables

Bien que présentant des profils toxiques comparables (hypersensibilité, alopecie, cardiotoxicité, troubles gastro-intestinaux et hématologiques), le docétaxel a cependant été trouvé responsable d'un plus grand nombre de neutropénies fébriles que le paclitaxel, lui-

¹ La résecabilité d'une tumeur est définie quand elle peut être retirée complètement par chirurgie notamment parce qu'elle est accessible ou qu'elle est suffisamment petite et localisée, sans compromettre l'intégrité des organes vitaux.

même responsable de davantage de neuropathies [16]. Ces neurotoxicités décrites sont principalement des neuropathies périphériques. Elles ont une incidence variable selon le schéma posologique, la pathologie traitée et l'association ou non de cisplatine. Elles peuvent motiver l'arrêt du paclitaxel même si les troubles régressent généralement quelques mois après la fin du traitement [13].

La myélosuppression reste cependant l'effet indésirable le plus fréquent du paclitaxel. Une neutropénie sévère (< 500 cellules.mm⁻³) a été observée chez 28 % des patients, une thrombopénie a été rapportée chez 11 % des patients et 64 % des patients ont présenté une anémie, l'incidence et la sévérité de l'anémie dépendant du taux d'hémoglobine avant traitement [13].

Des myalgies et arthralgies sont également très fréquentes [13].

Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), souvent associés à une septicémie ou une défaillance multiviscérale, ont été rapportés.

L'alopecie d'apparition soudaine a été observée chez 87 % des patients. Une perte de cheveux prononcée de plus de 50 % est attendue chez la majorité des patients présentant une alopecie. [13]

Il y a des effets tératogènes, embryotoxiques et mutagènes. Les patients (femmes et hommes) doivent donc utiliser un contraceptif pendant les six mois, au minimum, après la fin du traitement avec une possibilité de stérilité définitive chez l'homme [13].

Enfin, des réactions au site d'injection peuvent apparaître telles que des œdèmes localisés, des douleurs, un érythème, une induration, voire une cellulite en cas d'extravasation, des escarres cutanées avec ou sans desquamation ainsi qu'une décoloration cutanée, notamment dues à l'excipient [13].

Le Cremophor EL est utilisé comme solubilisant pour améliorer sa solubilité mais il peut être responsable de réactions d'hypersensibilité immédiate sévères chez environ 1% des patients, malgré une prémédication associant corticoïdes, antihistaminiques et antagonistes des récepteurs H2 systématique [4].

V. Pharmacocinétique

L'étude pharmacocinétique d'un médicament est l'étude de son devenir dans l'organisme au cours du temps de son entrée jusqu'à la sortie de celui-ci. On peut aussi le décrire comme l'action de l'organisme sur le médicament qui s'effectue en quatre étapes distinctes (ADME) :

- l'absorption (A) : passage du lieu d'administration vers la circulation systémique ;
- la distribution (D) : passage du sang vers les tissus périphériques et liaison aux protéines plasmatiques ;
- la métabolisation (M) : transformation par le système enzymatique (non obligatoire) ;
- l'excrétion (E) : sortie du médicament et de ses métabolites de l'organisme.

Nous allons détailler la pharmacocinétique du paclitaxel pour chacune de ces étapes. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques principaux du paclitaxel est dans le tableau 1.

1/2 vie	Clairance	Volume de distribution	Taux de liaison aux protéines plasmatiques	Principal mécanisme d'élimination	Linéarité	Fraction métabolisée
entre 3 et 57,2 heures	entre 11,6 et 24,0 L.h ⁻¹ .m ⁻²	198 à 688 L.m ⁻²	89 à 98%	métabolisme hépatique et l'élimination biliaire	Pharmacocinétique non linéaire due au Cremophor EL	De l'ordre de 80 %

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel [13]

Le Taxol® présente une pharmacocinétique non linéaire certainement due aux interactions paclitaxel/Cremophor EL formant des micelles *in vivo* [17].

a. Absorption

Les propriétés physico-chimiques du paclitaxel imposent une administration quasi-exclusive par voie IV avec l'emploi de cet excipient et donc une biodisponibilité de 100%. L'absorption du paclitaxel par voie orale est quasi-inexistante à cause de l'action de la glycoprotéine P (P-gp), une protéine d'efflux, au niveau de la paroi gastro-intestinale et de cytochromes P450 (CYP450), dont le paclitaxel est le substrat [18], au niveau de la paroi gastro-intestinale et du foie [19].

De même, l'administration par voie intrapéritonéale (IP) est réservée en usage local (comme dans le cas du cancer ovarien), l'absorption étant minime. En effet, les concentrations plasmatiques après administration par voie IP sont de 1000 à 3000 fois inférieures aux

concentrations intrapéritonéales [20]. L'usage local permet ainsi de limiter les effets indésirables systémiques.

Enfin, l'administration du paclitaxel par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire est impossible du fait du caractère fortement vésicant de ce composé [21].

b. Distribution

Dans toutes les études, le volume de distribution du paclitaxel est important. Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), il va de 198 à 688 L.m⁻² [13]. Cela est le reflet d'une grande diffusion extravasculaire et/ou d'une fixation tissulaire du paclitaxel.

Le taux moyen de liaison aux protéines plasmatiques, estimé *in vitro*, est de 89 à 98% [13].

c. Métabolisation et élimination

Toujours selon le RCP du paclitaxel, la demi-vie terminale moyenne a été estimée entre 3 et 52,7 h ; la moyenne de la clairance corporelle totale, dérivée d'un modèle non-compartmental, était comprise entre 11,6 et 24 L.h⁻¹.m⁻² [13]. La clairance corporelle totale semble diminuer en présence d'une grande concentration plasmatique de paclitaxel, témoignant d'une pharmacocinétique non linéaire [13]. En effet, en passant d'une dose de 135 à 175 mg.m⁻² (+30%), les valeurs de la C_{max} et de la AUC augmentent respectivement de 75 % et 81 % lors d'une perfusion de 3 heures

En moyenne, entre 1,3 % et 12,6 % de la dose reçue de paclitaxel sont éliminés dans les urines sous forme inchangée [13], [22], [23]. Cela indique donc l'importance de la clairance extrarénale ; le métabolisme hépatique et l'élimination biliaire composent le principal mécanisme d'élimination. La métabolisation est principalement effectuée par des CYP450.

Le paclitaxel est principalement métabolisé en 6 α -hydroxypaclitaxel par le cytochrome CYP2C8 et en deux métabolites mineurs : le 3'-p-hydroxypaclitaxel, par les cytochromes CYP2C8 et 3A4, et le 6 α ,3'-p-dihydroxypaclitaxel, par le cytochrome CYP3A4 [24], [25].

De plus, il est substrat et inhibiteur de la P-gp, ce qui diminue la clairance de la doxorubicine en cas de co-administration avec le paclitaxel, avec une exposition plasmatique augmentée de 30% [24], [26].

Enfin, il n'existe que très peu de variabilité interindividuelle décrite et aucune accumulation de paclitaxel a été mise en évidence lors d'administration de multiples cures [13].

VI. Modalités d'administration

L'administration du paclitaxel est contrainte du fait de sa nature hydrophobe ($\log P = 3$) [9], de sa faible hydrosolubilité ainsi que de sa faible biodisponibilité orale. C'est pourquoi il n'est administré que par voie IV.

Pour la forme standard du paclitaxel, le Taxol[®], c'est-à-dire avec un excipient, le Cremophor EL, la posologie va de 135 à 220 mg.m⁻² administrés sur 3 ou 24 h pour des cycles de 3 semaines pour les indications autres que le sarcome de Kaposi associé au SIDA où 100 mg.m⁻² sont administrés sur 3h par cycle de 2 semaines [13]. Le traitement peut être complété par une administration de cisplatine, de doxorubicine ou de trastuzumab [13].

Des ajustements de schéma posologique peuvent être faits selon les numérations plaquettaire et de neutrophiles, s'il y a des effets tels qu'une mucite de grade 2 ou plus (induites par des traitements complémentaires en chimio- ou radiothérapie) ou encore dans le cas d'une infection grave non contrôlée dans le cas particulier du sarcome de Kaposi lié au SIDA [13].

Enfin, le traitement est contre-indiqué pour les enfants et les personnes en insuffisance hépatique sévère [13]. Aucune étude n'a été faite dans la population pédiatrique, la contre-indication est donc du fait du manque de données sur la sécurité et l'efficacité. Chez les insuffisants hépatiques, il y a un risque de toxicité plus élevé (surtout en cas de myélosuppression de grade III à IV) [13]. Cependant cette toxicité n'a pas été mise en évidence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En conséquence, aucun ajustement n'est recommandé. Enfin, aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une cholestase sévère ce qui explique la contre-indication [13].

Malgré une efficacité certaine, tous ces effets indésirables, et notamment ceux du Cremophor EL, ont un retentissement négatif sur le confort de vie et la santé du patient. C'est pourquoi, diverses formulations de paclitaxel sans Cremophor EL sont en cours d'étude ou déjà sur le marché comme le Nab-paclitaxel (Abraxane[®]).

Partie II : Les nouvelles formulations du paclitaxel

I. Nab-paclitaxel (Abraxane®)

En 2005, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la formulation des nanoparticules de paclitaxel-albumine (ou Nab-paclitaxel), l'Abraxane®, dans le traitement de cancers du sein métastatiques et de cancer du poumon non à petites cellules [27], [28], [29]. Actuellement, il est indiqué en France en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, chez les adultes en échec du traitement de première ligne du cancer métastasé, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué. Il est également indiqué dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les adultes. Enfin, l'Abraxane® est indiqué en association avec le carboplatine dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules chez les patients adultes qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie [30].

Ces nanoparticules d'albumine mesurent 130 nm de diamètre et présentent un ratio massique paclitaxel et albumine humaine de 1:9 [31]. Le paclitaxel contenu dans ces nanoparticules est essentiellement lié à l'albumine et ce, de façon non covalente. Elle se présente sous forme de poudre pour suspension injectable [31]. Cette formulation est soluble alors que le paclitaxel seul ne l'est pas. Elle permet une libération rapide du paclitaxel après une dissolution des nanoparticules, une fois injectée dans la circulation sanguine, en particules plus petites (environ 10 nm) [32], [33] (Figure 3) et une petite fraction de paclitaxel libre (6.3%) soit 2,6 fois plus que la fraction de paclitaxel libre avec la formulation avec le Cremophor EL [34].

Du côté de la pharmacocinétique, les concentrations maximales sont observées immédiatement après la perfusion du Nab-paclitaxel et la cinétique est pluri-compartimentale. La demi-vie plasmatique moyenne est de 15 à 18 heures. Le volume de distribution est important, de l'ordre de 650 L.m^{-2} (supérieur à la quantité totale d'eau corporelle) indiquant une distribution importante et une liaison aux tissus et protéines extravasculaires [35]. La différence de pharmacocinétique entre cette formulation et le Taxol® n'implique pas un changement de schéma posologique (les doses sont généralement administrées toutes les 3 semaines) [13], [30] mais sa moindre toxicité permet d'administrer une dose plus importante, plus rapidement. Par exemple, dans le traitement du cancer du

sein, 175 mg.m⁻² de Taxol® sont administrés sur une période de 3 heures toutes les 3 semaines alors que l'Abraxane® est administré à une dose de 260 mg.m⁻² sur 30 minutes à la même fréquence.

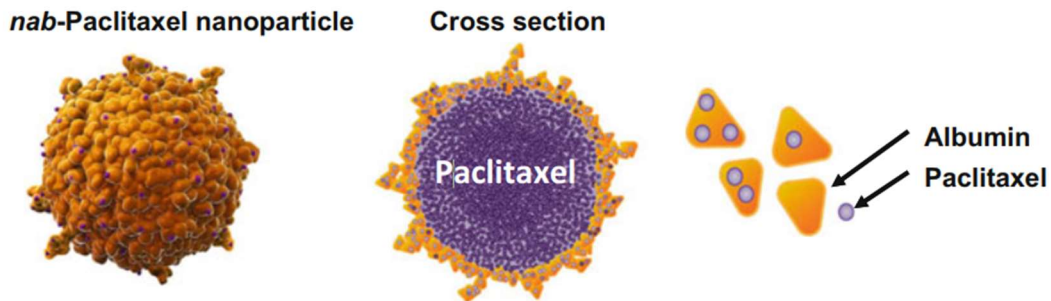


Figure 3 : Représentation schématique d'une particule de Nab-paclitaxel [32]

Taille moyenne des particules de 130 nm.

L'interaction entre l'albumine et le paclitaxel est non-covalente.

La coupe transversale montre que la surface de la nanoparticule est composée d'une couche d'albumine avec un certain niveau de réticulation entourant un noyau hydrophobe de paclitaxel amorphe et non-cristallin.

L'amélioration de l'activité et la moindre toxicité de cette formulation sont dues en partie à l'effet de perméabilité et de rétention accrue (EPR effect² – Enhanced Permeability and Retention) et à leur capacité à être endocytées par les cellules endothéliales [28]. De plus, les nanoparticules se lient à l'ostéonectine (ou protéine SPAC – Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine) dans l'espace interstitiel tumoral facilitant le ciblage et la pénétration du paclitaxel dans la tumeur [37].

De plus, le paclitaxel lié à l'albumine profite des propriétés naturelles de transport de l'albumine pour la distribution du médicament dans les tissus et particulièrement les tumeurs [32].

Cette formulation sans Cremophor EL est la plus connue, mais il en existe de nombreuses différentes en cours d'étude dont nous allons développer les avantages et inconvénients pour une partie d'entre elles.

² L'EPR effect décrit un phénomène et mécanisme physiopathologique universel dans lequel les composés macromoléculaires (comme l'albumine ou autres médicaments conjugués à des polymères de plus de 40 kDa) ont tendance à s'accumuler dans la zone vascularisée de la tumeur. Ainsi, il améliore le ciblage et la rétention des composés anticancéreux dans le tissu tumoral. [36]

II. Autres formulations de paclitaxel

En plus des nanoparticules d'albumine, différentes formulations de paclitaxel ont été étudiées comme des pâtes [38] (administration intra-tumorale), des microsphères [39] [40], des liposomes [41], des complexes de cyclodextrines [42], des émulsions [43], des cubosomes [44] [45], des prodrogues et des adduits moléculaires [46], des formes orales avec de nombreux excipients (ex : Cremophor [47]) ou en micelles [48]. Il y a de nombreuses formes nanomédicaments en essais précliniques avec, par exemple, des particules d'acide hyaluronique, de gélatine, de PEG-Phosphatidyl Éthanolamine ou différents types de lipides [28]. Toutes ont pour but de s'affranchir de l'utilisation de Cremophor EL pour la voie IV, d'optimiser la PK, de limiter les toxicités, et ainsi améliorer la balance efficacité/toxicité.

Nous vous présentons dans le tableau 2, une liste non exhaustive de différentes formulations de paclitaxel en essais cliniques, avec leur intérêt, leurs indications, ainsi que l'état d'avancement dans le développement.

La majorité de ces formulations impose une administration invasive, que ce soit par voie IV ou par voie intra-tumorale qui nécessite une chirurgie. Ces voies d'administration restent une contrainte importante puisque cela impose une hospitalisation de jour ce qui entraîne une majoration des coûts, de l'utilisation des ressources hospitalières (humaines et matérielles) ainsi qu'un risque de maladies nosocomiales. La formulation par voie orale semble une bonne alternative, cependant, elle ne présente pas de supériorité d'efficacité comparé au Taxol® administré en voie IV [49]. Le paclitaxel étant un substrat de la P-gp, cela affecte fortement son absorption intestinale [50]. Cela nécessite donc l'utilisation d'inhibiteurs de P-gp tels que le ritonavir [51] ce qui n'est pas sans incidence sur la santé du patient.

Une autre voie d'administration investiguée est la voie intra-tumorale avec, par exemple, le paclimer®, une formulation du paclitaxel en microsphère. C'est une voie d'administration invasive réservée aux seules personnes dont une chirurgie est envisagée (et envisageable).

Nom commercial	Formulation	Indications	Voie d'administration	Avantages	Phase de développement	Référence bibliographique
Abraxane®	Nab-paclitaxel	Cancers du sein et poumon (non à petites cellules)	IV	Plus efficace, moins toxique (EPR effect)	Phase IV	"Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel (Abraxane®)" N. Desai 2016
Paclimere®	Microsphères	Gliomes, cancer ovarien	Implantation intratumorale (chirurgicale)	Administration locale, permet de contourner la barrière hémato-encéphalique	Phase IV	"Pollifactorate Microspheres for Paclitaxel Delivery to Central Nervous System Malignancies" K. W. Li et al. ; "A phase I trial of intraperitoneal sustained-release paclitaxel microspheres (Paclimere®) in recurrent ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study" D. K. Armstrong et al. 2006
LEP-ETU, EndoTAG®, Lipusu®, ...	Liposomes	Cancer ovarien	IV	Eviter les toxicités dues au Cremophor EL et la prémédication associée	Tous stades de développement jusqu'à la commercialisation (Lipusu®) en Chine	"Paclitaxel liposome for injection (Lipusu) plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in the first-line treatment of locally advanced or metastatic lung squamous cell carcinoma: A multicenter, randomized, open-label, parallel controlled clinical study" J. Zhang et al. 2022
-	Micelles	Tumeurs solides	IV	Eviter les toxicités dues au Cremophor EL et la prémédication associée	Phase III	"An Open-Label, Randomized, Parallel, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Polymeric Micelle-Formulated Paclitaxel Compared to Conventional Cremophor EL-Based Paclitaxel for Recurrent or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer" Park et al. 2017
-	Complexes de trompe de Fallope ou du péritoine cyclodextrine	cancer ovarien, de la trompe de Fallope ou du péritoine	IV	Rétention plasmatique, clairance faible, libération lente contrôlée	Phase Ib/II	"A phase Ib/II and pharmacokinetic study of EP0057 (formerly CRUX101) in combination with weekly paclitaxel in patients with recurrent or persistent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer" L. R. Duska et al 2020
-	DHP107	Tumeurs solides - Cancer gastrique stade IV	Orale	Associer le PTX à un inhibiteur de P-gp afin d'améliorer la biodisponibilité orale	Phase I/II	A Phase I/IIa Study of DHP107, a Novel Oral Paclitaxel Formulation, in Patients with Advanced Solid Tumors or Gastric Cancer Ryu et al. 2017
-	LOC-paclitaxel	Mélanomes	IV	Eviter les toxicités dues au Cremophor EL et la prémédication associée	Phase I	"Phase I/II study of weekly LOC-paclitaxel (LOC-pac) injection in patients (pts) with metastatic melanoma (MM)" Amaría et al. 2014

Tableau 2 : Liste non exhaustive de formulations alternatives du Paclitaxel au stade clinique

III. Prodrogue polymère de paclitaxel

C'est afin de permettre une auto-administration SC à domicile que l'équipe du Dr Julien Nicolas a développé une prodrogue polymère d'agent anticancéreux, en particulier avec le paclitaxel [6].

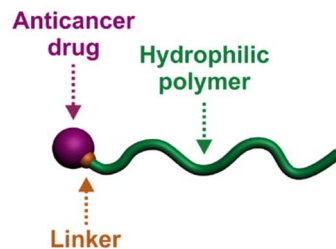


Figure 4 : Représentation schématique de la prodrogue polymère hydrosoluble [6]

En effet, les chimiothérapies étant quasiment toutes administrées par voie IV, le développement d'une chimiothérapie efficace et à moindre coût plus confortable pour le patient est un défi à relever. La voie sous-cutanée (SC) est potentiellement la voie qui cumule tous ces critères mais les chimiothérapies sont généralement des substances irritantes voire vésicantes pouvant provoquer de fortes toxicités locales. Une solution à cette problématique a donc été apportée par l'équipe du Dr Julien Nicolas grâce à la synthèse d'un polymère hydrosoluble permettant, une fois lié au paclitaxel, d'obtenir une prodrogue permettant de contourner le caractère hydrophobe et vésicant du médicament qui peut entraîner la nécrose [6]. C'est le polyacrylamide (PAAm) que l'équipe a choisi, après le screening de différents polymères déjà utilisés en nanomédecine, pour ses meilleures propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et d'accumulation intra-tumorale. Cette prodrogue (Figure 4) a alors été testée avec 3 linkers différents (ester, carbonate ou diglycolate) pour obtenir les meilleures propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques, de biodistribution, de cytotoxicité et d'efficacité anticancéreuse ; le linker retenu pour ses propriétés est l'ester. De plus, il a été démontré, chez la souris femelle BALB/c âgée de 7 semaines, que la prodrogue polymère PTX-PAAm peut être injectée par voie SC sans toxicité locale ouvrant la porte à la possibilité d'une transposition sûre et sans danger de la voie IV à la voie SC de chimiothérapies telles que le paclitaxel [6].

Une fois cette prodrogue administrée par voie SC (sous forme de solution aqueuse), elle atteint le système de réseau sanguin ou lymphatique où le paclitaxel est libéré après clivage

du linker (Figure 5). Toutes les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques du paclitaxel sont alors retrouvées.

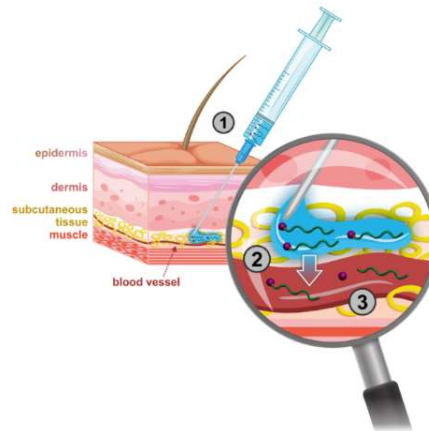


Figure 5 : Schématisation de l'administration de la prodrogue polymère de paclitaxel [6]

- (1) Administration de la prodrogue polymère
- (2) Absorption au niveau vasculaire
- (3) Clivage du linker et libération du paclitaxel

Enfin, il a été démontré (Figure 6), sur 52 souris femelles BALB/c nude de 6 à 8 semaines greffées avec des cellules de tumeur mammaire humaines MCF-7, qu'une injection SC de cette prodrogue polymère de paclitaxel permettait une libération prolongée de PTX dans la circulation sanguine et surpassait l'efficacité anticancéreuse du Taxol[®], et ce, sans induire de toxicité locale [6].

Plus généralement, cette nouvelle technique de délivrance de médicaments pourrait également représenter une étape importante vers l'auto-administration et la chimiothérapie à domicile. Cela augmenterait considérablement le confort des patients et réduirait le coût élevé du traitement du cancer, ce dernier point étant crucial pour les patients dans les pays à faibles revenus [6].

Comme pour chaque nouvelle formulation, nous ne savons pas quelles sont les répercussions sur la pharmacocinétique du médicament, il faut la réévaluer afin de pouvoir adapter au mieux le schéma posologique pour optimiser l'efficacité et limiter les toxicités.

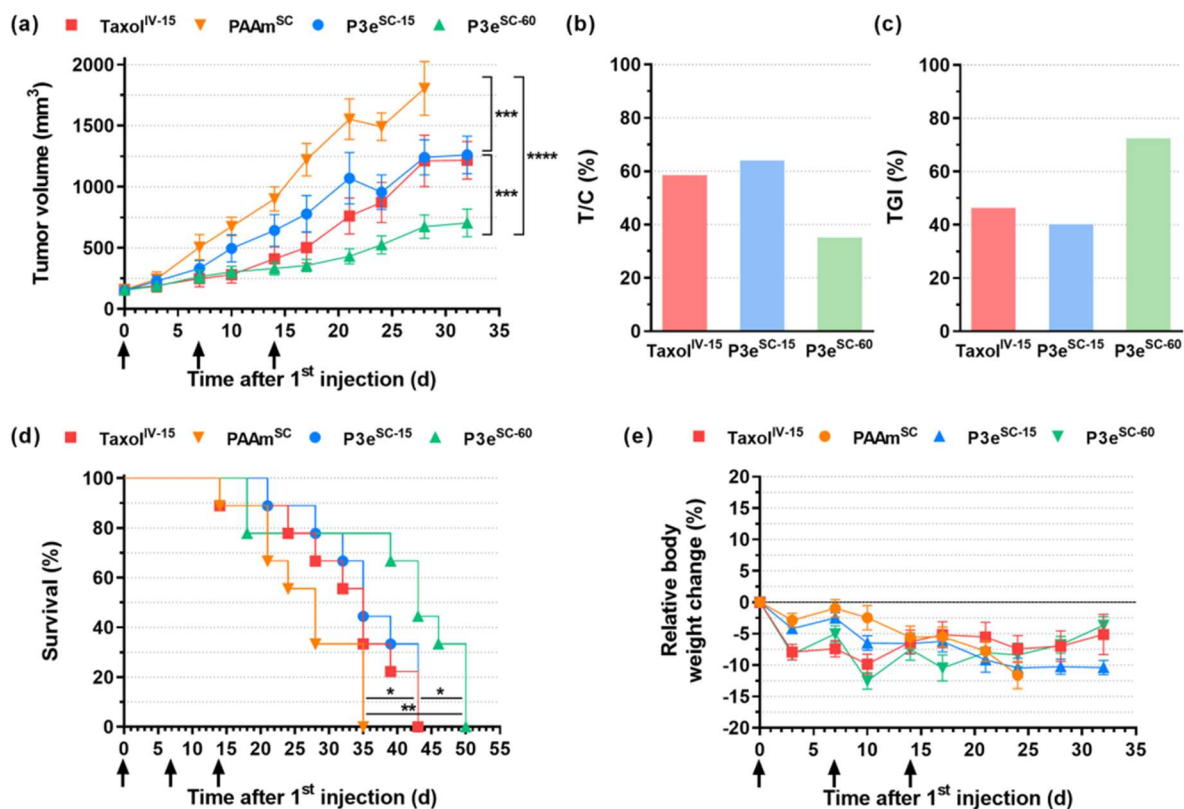


Figure 6 : Principaux résultats des études portant sur l'efficacité (PD) [6]

(a) Évolution de la croissance tumorale au cours du temps (n = 9 par groupe), valeurs moyennes avec SEM. ANOVA à 2 facteurs, avec test de Tukey pour une comparaison multiple entre les groupes aux jours 28 et 32 ; ***p ≤ 0.002, ****p < 0.0001;

(b) Moyenne du volume tumoral sur le volume tumoral contrôle (T/C)

(c) Inhibition de la croissance tumorale moyenne (TGI) 10 jours après la fin du traitement (j = 24 après la 1^{ere} injection)

(d) Courbes de survie ; Mantel-Cox test; *p < 0.05, **p < 0.01

(e) Évolution du poids au cours du temps (n = 9 par groupe) de souris xénotreffées avec MCF-7 après injection de Taxol® IV, le polymère PAAm SC à 1520 mg.kg⁻¹, PTX-PAAm SC à 15 mg.kg⁻¹ (P3eSC-15) et PTX-PAAm SC à 60 mg.kg⁻¹ (P3eSC-60) ; valeurs moyennes avec SEM.

Partie III : Apport PK/PD dans le développement non clinique

I. Évaluation de la pharmacocinétique

a. Définition

La pharmacocinétique est l'étude, en fonction du temps (cinétique, du grec Κινητική : mettre en mouvement) du devenir d'un principe actif (pharmaco, du grec Φάρμακο : médicament) dans l'organisme après administration de ce principe actif à un animal ou un humain. Elle permet donc d'évaluer, voire de prévoir, les concentrations en principe actif au cours du temps dans un organisme. On distingue traditionnellement différentes phases [52], non obligatoires, dans le devenir d'un principe actif. Il y a d'abord l'absorption qui est le processus permettant l'entrée du médicament dans la circulation générale. Elle est composée de la résorption (du milieu extérieur vers les structures membranaires et les liquides interstitiels, puis vers la circulation systémique) et d'un éventuel effet de premier passage, c'est-à-dire de phénomène de dégradation du principe actif au premier contact d'un organe. Vient ensuite la distribution qui décrit le passage depuis le plasma vers les autres tissus de l'organisme (comme le tissu musculaire ou adipeux) afin d'atteindre la cible du médicament. Une fois dans les organes, le médicament peut alors être modifié par diverses réactions chimiques : c'est la phase de métabolisme. Enfin, la phase d'excrétion décrit la phase de sortie du principe actif de l'organisme.

Dans le développement clinique des médicaments, la pharmacocinétique est évaluée dès la phase I.

La pharmacodynamie, elle, décrit les effets d'un principe actif, que ce soient les effets thérapeutiques ou les effets secondaires, le site d'activité et le mécanisme d'action. Cela peut être variable selon, par exemple, le patrimoine génétique d'un individu, ses antécédents, son âge ou même son environnement.

b. Intérêt

La PK/PD permet, pour une dose donnée à un individu de prévoir l'intensité de l'effet. En effet, la pharmacocinétique permet d'avoir la relation entre la dose et la concentration systémique

ou l'AUC d'un composé et la pharmacodynamie permet d'avoir la relation entre la concentration systémique et l'effet et son intensité. C'est donc essentiel pour l'élaboration de schémas posologiques.

Par conséquent, pour toute nouvelle formulation, quelle que soit sa voie d'administration, il faut réévaluer la pharmacocinétique. En effet, l'absorption d'un médicament étant très dépendante de la formulation et la voie d'administration d'un médicament, sa pharmacocinétique peut se trouver fortement modifiée. Et si l'on connaît le lien entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, comme dans un modèle PK/PD, la détermination du schéma posologique se trouve optimisée : on aura alors la meilleure efficacité pour une moindre toxicité pour une formulation donnée.

II. Apport de la modélisation PK/PD

a. Définition

Le terme modélisation PK/PD fait référence à une analyse exploratoire axée sur les données (pharmacocinétique et pharmacodynamique), fondée sur un modèle mathématique et statistique [53]. Ces modèles PK/PD caractérisent donc les relations entre le dosage administré, la concentration plasmatique du médicament et son efficacité et/ou toxicité [54].

Une réponse pharmacodynamique (l'effet) ne suit généralement pas de façon linéaire les concentrations de médicament (Figure 7). Par conséquent, les modèles peuvent nous aider à comprendre cette relation et son évolution en fonction de l'administration de médicaments et d'autres variables comme le poids, l'âge ou encore la fonction rénale. Un modèle ne peut pas être entièrement pré-spécifié avant l'expérience et peut être développé, ou encore affiné, en fonction des résultats [53].

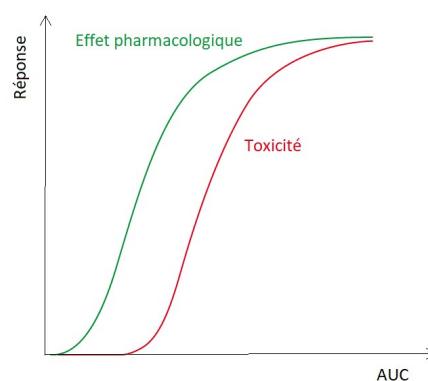


Figure 7 : Schématisation des effets d'un médicament en fonction de l'AUC

Une fois les modèles développés et validés, ils sont utilisés pour faire des simulations de schémas posologiques avec des scénarios hypothétiques afin d'optimiser l'administration que ce soit au niveau de l'efficacité ou de la toxicité [54].

Ce type de modèle peut être utilisé dans beaucoup de stades de développement d'un médicament. Par exemple en préclinique afin de fixer une posologie à tester *in vivo*, en clinique et même en phase IV. Il permet principalement à déterminer et optimiser les schémas posologiques *in silico*. On peut ainsi effectuer une multitude de tests sans avoir à utiliser des animaux ou humains. Cela permet donc un moindre coût dans le développement du médicament, un gain de temps et une meilleure éthique. En effet, une estimation *in silico* du premier schéma posologique le plus adapté rentre dans le cadre de la règle des 3 R (Remplacer – Réduire – Raffiner) pour le bien-être des animaux. : il permet d'en limiter l'utilisation (Remplacer). Une formulation de PTX sous forme liposomale (LEP-ETU) a été développée afin de limiter les toxicités du Cremophor EL en s'en affranchissant et ainsi optimiser la balance effet/toxicité voire d'augmenter l'efficacité en augmentant la dose.

b. Exemple dans une étude en phase I

Dans l'étude de phase I de Fetterly et al. [55] en 2008 sur le développement d'une formulation du paclitaxel sous forme liposomale (LEP-ETU : Liposome-Entrapped Paclitaxel easy-to-use), la modélisation PK/PD est utilisée pour simuler la neutropénie chez les patients. Ainsi, après avoir déterminé la dose maximale tolérée (DMT : dose administrée la plus importante sans effets indésirables inacceptables) et les toxicités dose-limitantes (DLT ou dose-limiting toxicities : toxicités définies à l'avance qui empêchent d'augmenter la dose), un modèle PK/PD a été développé pour caractériser les relations entre les concentrations plasmatiques en LEP-ETU (PK) et l'évolution de la neutropénie chez les patients [55]. La DMT a été estimée à 325 mg.m⁻² et les DLT survenant à 375 mg.m⁻² consistaient en une neutropénie fébrile et une neuropathie. Le modèle PK/PD a montré que l'inhibition de la prolifération des neutrophiles par le LEP-ETU était de 9,1 % pour 10 µg.mL⁻¹ de concentration plasmatique de paclitaxel. Pour une dose de 110 mg.m⁻² administrée chaque semaine, la neutropénie de grade 4 a été estimée à 16 % contre 42 % pour la même dose totale administrée toutes les 3 semaines. Les auteurs de cette étude concluent que le LEP-ETU peut être administré en toute sécurité à des doses plus élevées que le Taxol, grâce à la modélisation et à des simulations. Ils prédisent que 325 mg.m⁻² de LEP-ETU q3w entraînent des événements neutropéniques acceptables par rapport

à ceux observés à 175 mg.m⁻² de Taxol® q3w (toutes les 3 semaines) et qu'ainsi, une dose de 275 mg.m⁻² peut offrir un index thérapeutique amélioré.

c. Modélisation PK/PD dans le projet de la prodrogue polymère

C'est dans ce contexte que notre équipe intervient dans le projet du Dr Julien Nicolas avec l'analyse pharmacocinétique des données précliniques pour caractériser l'effet de la prodrogue sur des tissus cancéreux et sa toxicité selon ses modalités d'administration.

En ce qui concerne la prodrogue polymère, l'étape suivante consiste en des essais précliniques pour confirmer et caractériser la pharmacocinétique, l'effet de la prodrogue sur des tissus cancéreux et sa toxicité. C'est dans cet objectif que mon travail s'est inscrit. Il a été de développer un modèle PK/PD avec les premières données obtenues par le laboratoire afin d'estimer au mieux le schéma posologique et les doses à administrer aux animaux.

Travaux personnels expérimentaux

Partie I : Contexte du projet et objectifs

Le projet est de construire un modèle PK/PD (Figure 8), en commençant par construire un modèle PK, avec un contrôle des données préalable, en structurant, ajustant et raffinant le modèle afin d'obtenir une estimation des paramètres PK. Ces paramètres estimés permettront d'utiliser le modèle PD développé auparavant au sein du laboratoire [56] afin d'obtenir les paramètres pour évaluer la meilleure posologie à utiliser pour les prochains essais précliniques.

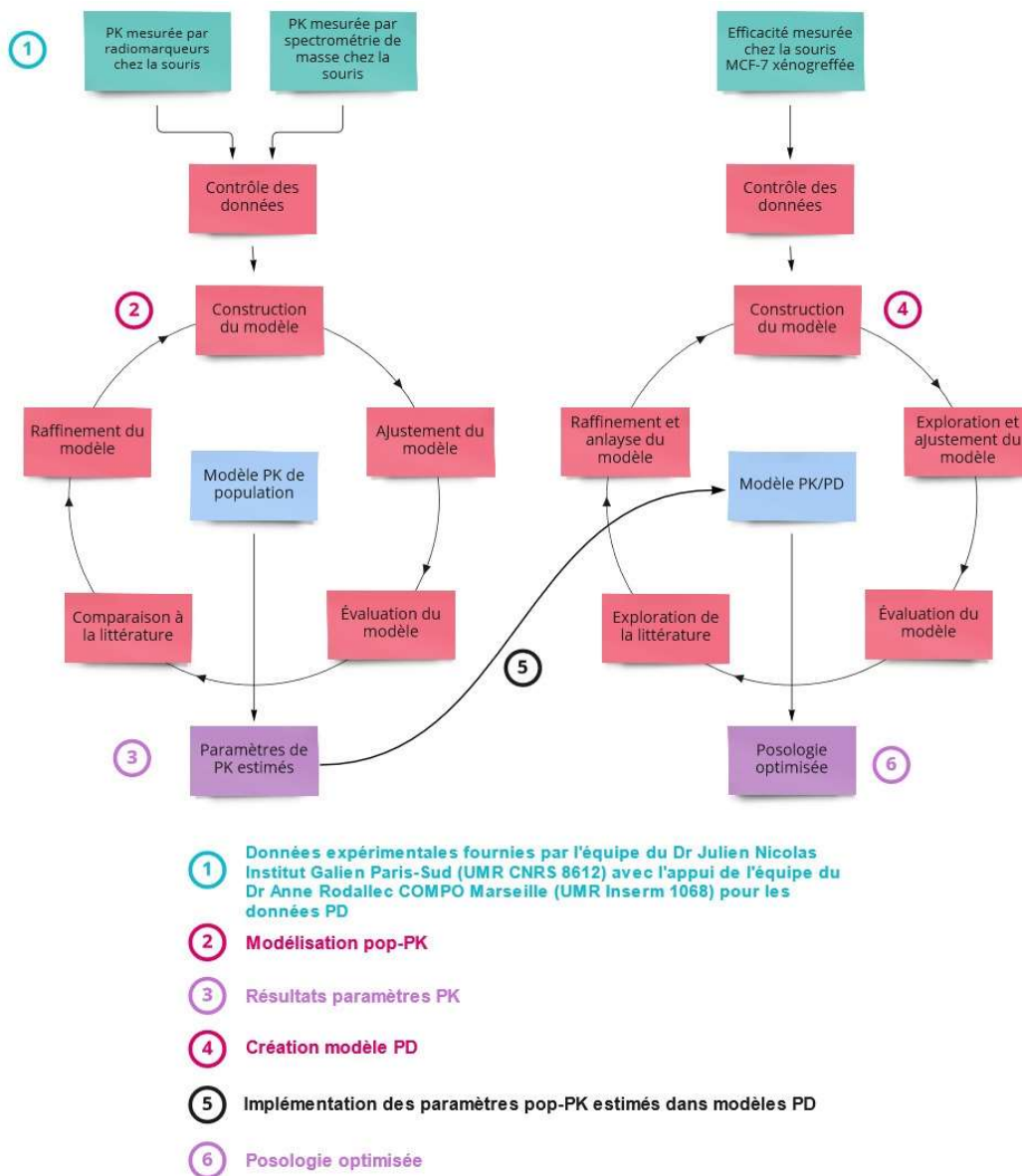


Figure 8 : Schématisation du projet

La chronologie du travail effectué est résumée dans la Figure 9.

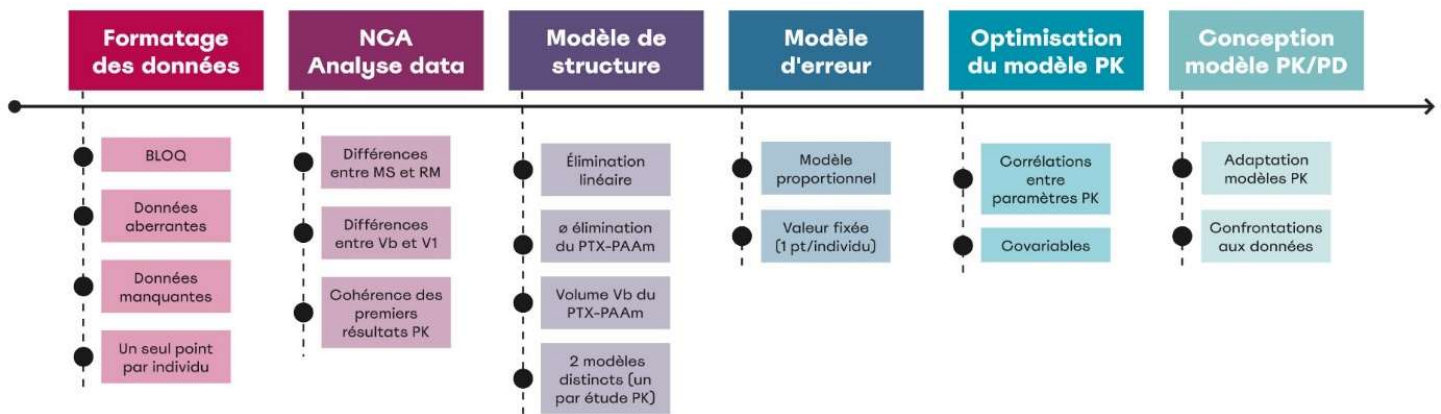


Figure 9 : Description chronologique des étapes de modélisation PK/PD

Partie II : Matériels et méthodes

I. Base de données utilisée

a. Présentation des données

i. Études pharmacocinétiques *in vivo*

Les données précliniques proviennent de l'équipe du Dr Julien Nicolas de l'Institut Galien Paris-Sud (UMR CNRS 8612). Elles sont issues d'une étude comparative entre le paclitaxel associé au polyacrylamide (PTX-PAAm) et le paclitaxel (PTX) libre avec un excipient le Cremophor EL ou Taxol® [6], réalisée chez des souris saines BALB/c Nude. Ces études sont destructives, les animaux sont mis à mort à l'issue de chaque prélèvement ; les études sont donc non longitudinales.

Deux types de méthodes, radiomarquage (RM) et spectrométrie de masse (MS), ont été réalisés et sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 3).

Méthode	Groupes de traitement	Temps de prélèvements (h)	Nombre de prélèvements par temps	Concentration mesurée	Limite de quantification
RM : PTX radiomarqué au tritium	PTX IV, PTX SC, PTX-PAAM IV et PTX-PAAm SC	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 24, 48, 96 et 144	n=4	Concentration totale en PTX (libre et lié au polymère) et de celle de ses métabolites	0,05 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)	PTX IV et PTX-PAAm SC	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 24, 48, 72	n=4	Concentration en PTX non lié au polymère	0,005 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$

Tableau 3 : Caractéristiques de l'étude PK *in vivo* par type d'analyse à la dose de 7 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de PTX

Des premières analyses pharmacocinétiques non compartimentales ont été faites par l'équipe du Dr Julien Nicolas à l'aide de PKsolver®.

ii. Études d'efficacité *in vivo*

Les données de pharmacodynamie (PD) sont, elles aussi, issues de l'équipe du Dr Julien Nicolas. La mesure de l'efficacité du traitement est faite par suivi du volume des tumeurs (TV) préalablement inoculées aux souris par xénogreffes de 10^7 cellules de cancer du sein humain (lignée cellulaire MCF-7). 17 jours après la greffe, les souris sont réparties en quatre groupes de traitement (9 souris par groupe) : (i) PAAm SC à 1520 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; (ii) PTX IV à

15 mg.kg⁻¹ ; (iii) PTX-PAAm SC à 15 mg.kg⁻¹ (en dose équivalent PTX) et (iv) PTX-PAAm SC à 60 mg.kg⁻¹ (en dose équivalent PTX).

Le volume des tumeurs est mesuré deux fois par semaine avec un pied à coulisse et estimé selon la formule :

$$\text{Volume} = (\text{longueur} \times \text{largeur}^2) / 2.$$

b. Traitement des données sur RStudio®

Afin d'étudier ces données sur les logiciels de pharmacocinétique PKanalix® et Monolix®, il a fallu les formater et, en particulier, traiter les valeurs manquantes, celles sous la limite de quantification (BLQ) et les valeurs considérées comme aberrantes. Cela a été fait à partir du fichier Excel fourni par l'équipe du Dr Julien Nicolas à l'aide du logiciel RStudio Version 1.2.5033 avec le langage R 4.2.2 [57].

i. Formatage général

Pour être utilisées dans Monolix®, les données doivent avoir une mise en forme spécifique. Dans le fichier de données, une ligne doit représenter un seul événement, et ne doit comporter aucune valeur nulle ou manquante. Les événements (administration ou prélèvement sanguin) doivent être classés par individu puis par temps. Les données sont formatées de façon à contenir les informations suivantes :

- « ID » : identifiant de l'individu ;
- « Time » : instant de l'événement ;
- « Observation » : concentration mesurée ;
- « AMT » : quantité de médicament administrée ;
- « Censoring » : indique si la valeur de concentration est inférieure ou non à la LOQ ;
- « Limit » : indique si une concentration BLQ se trouve dans l'intervalle au-dessus ou au-dessous de la limite de détection (LOD).

ii. Unités

Monolix® ne considère pas les unités. Il faut donc, au préalable, s'assurer que les unités du jeu de données soient bien cohérentes. Si les observations (concentrations) sont exprimées en

mg.L⁻¹ alors il faut que les doses le soient en milligrammes (mg) et les volumes calculés seront en litres (L).

iii. Données manquantes

Les données manquantes doivent être remplacées par un point « . ».

iv. Censoring

Le censoring permet de prendre en compte le maximum d'informations même si les données à disposition sont inférieures à la limite de quantification (LOQ) qui est, pour une méthode de dosage donnée, la plus petite concentration pouvant être quantifiée avec une incertitude acceptable. La limite de détection (LOD) est la plus petite concentration du composé à doser que la méthode analytique est capable de détecter. Nous l'avons estimée en prenant la valeur la plus faible au-dessous de la LOQ (en dehors de la valeur 0). Les données concernées par le censoring sont donc prises en compte en établissant des limites supérieure et/ou inférieure. Par exemple, on fixe une limite supérieure à la LOD pour les points compris entre la LOQ et la LOD et une limite inférieure à 0 pour les valeurs inférieures à la LOD.

v. Observations aberrantes

La première mesure à 0,25 heure a été écartée pour deux animaux du groupe PTX-PAAm IV en raison de la très faible concentration (0.85 et 1.26 µg.mL⁻¹) par rapport aux deux autres animaux (84.6 et 84.04 µg.mL⁻¹) reflétant probablement une extravasation lors de l'injection. Ces valeurs ont été traitées de la même façon que les données manquantes : en les remplaçant par un point « . ».

II. Analyse sur PKanalix®

Avant de procéder à la création et l'optimisation du modèle de pop-PK, les données sont explorées à l'aide de PKanalix® en faisant une étude non compartimentale (NCA), puis une étude compartimentale (CA) pour avoir une première estimation du type de cinétique. PKanalix® est un logiciel de la suite Lixoft®. La version utilisée pour ce travail est PKanalix® 2021R1.

a. Analyse non compartimentale

L'analyse non compartimentale permet d'avoir rapidement une première estimation des principaux paramètres PK (Annexe A) à partir d'une analyse graphique du profil pharmacocinétique et de l'extrapolation de sa pente terminale. À partir de cette pente, la demi-vie d'élimination et l'AUC totale peuvent être estimées. Ces résultats sont utilisables et fiables à la condition que l'AUC extrapolée ne dépasse pas 20 % de l'AUC totale. Enfin, selon l'allure de la cinétique, il est possible d'estimer le nombre de compartiments de ce profil. Les données à notre disposition proviennent d'une étude destructive et par conséquent, elles sont non longitudinales. C'est pourquoi il a fallu utiliser la méthode naïve pour les analyses non-compartimentale et compartimentale, à savoir l'utilisation de la moyenne des données à chaque temps. Ainsi, ces études peuvent être faites comme si un seul individu avait été utilisé dans une étude longitudinale ; cette technique empêche cependant l'illustration de la variabilité inter-individuelle.

b. Analyse compartimentale

Alors que l'analyse non compartimentale permet une estimation des paramètres PK à partir des points expérimentaux avec des calculs simples, l'analyse compartimentale permet de décrire les cinétiques complètes d'un médicament à partir d'une modélisation mathématique en incluant le concept de compartiments [58]. Le corps est alors représenté comme l'ensemble des compartiments (d'un nombre variable selon le composé étudié) où, pour chaque compartiment, les concentrations en médicament sont homogènes et où le médicament se distribue et diffuse de l'un à l'autre. Il est alors possible de modéliser le comportement du médicament dans ces différents compartiments et pouvoir par exemple prédire l'exposition à ce médicament pour un schéma posologique différent.

L'analyse compartimentale a été faite avec les mêmes données que celles des analyses non compartimentales pour chaque groupe de traitement. Après un premier examen des données, le modèle à deux compartiments nous est apparu comme le modèle le plus représentatif du profil cinétique. En effet, on constate graphiquement que la courbe des logarithmes des concentrations en fonction du temps présente deux pentes descendantes.

D'autres modèles ont tout de même été testés tels que le modèle à un seul compartiment, à trois compartiments, avec et sans temps de latence dans l'absorption du médicament (Tlag).

Grâce aux critères de sélection que nous développerons dans les parties suivantes, le modèle à deux compartiments a finalement été choisi.

III. Analyse sur Monolix®

a. Présentation de Monolix®

Monolix®, logiciel de la suite Lixoft®, permet de décrire, de sélectionner et de concevoir des modèles de pop-PK à effets mixtes non linéaires et de faire une estimation des paramètres pharmacocinétiques à partir de ces modèles [59].

Un modèle à effets mixtes non linéaires est un modèle dont les paramètres ne suivent pas une fonction linéaire du temps et qui associe :

- des effets fixes définis par la valeur moyenne d'un paramètre dans la population et/ou par la relation moyenne entre certaines données du patient (appelées covariables), comme le poids ou la clairance rénale par exemple, et les paramètres PK ;
- des effets aléatoires, décrivant la variabilité inexplicite par des covariables, répartis dans la variabilité inter-individuelle, la variabilité résiduelle et la variabilité interoccasion [60].

La version utilisée a été Monolix® 2021R1.

Ce type de modèles combine deux grandes composantes : un modèle de structure et un modèle d'erreur.

b. Modèle de structure

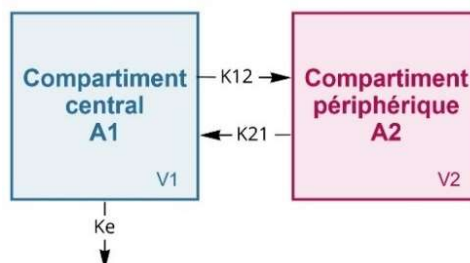


Figure 10 : Schématisation d'un modèle bicompartimental

Ke représente la constance d'élimination ; k12 et k21 les constantes de transfert entre les deux compartiments ; V1 et V2 les volumes des compartiments

Ce modèle de structure qui décrit le comportement PK du médicament étudié est un modèle mathématique. Il permet de définir en particulier le nombre de compartiments, les relations entre ces compartiments ainsi que l'élimination qui peut se faire depuis un ou plusieurs compartiments, de manière linéaire ou non. On peut généralement le résumer en une représentation schématique (Figure 10).

Dans un deuxième temps, ce modèle de structure permet éventuellement de définir des covariables qui expliquent une partie de la variabilité inter-individuelle. Par exemple, le volume de distribution peut dépendre du poids de l'individu ou de la clairance de la fonction rénale du patient estimée par son débit de filtration glomérulaire.

À ce modèle de structure est associé un modèle d'erreur.

c. Modèle d'erreur

Le modèle d'erreur décrit la variabilité de chacun des paramètres PK. C'est un modèle statistique.

Il existe trois grands types de modèles d'erreur :

- additif : les valeurs PK d'un individu i peuvent s'écrire de la façon suivante :

$$\theta_i = \hat{\theta} + \eta_i ;$$

$\hat{\theta}$ étant la valeur moyenne du paramètre PK pour la population et η_i la variabilité individuelle de ce paramètre ;

- proportionnel : les valeurs PK peuvent alors s'écrire : $\theta_i = \hat{\theta} \times (1 + \eta_i)$
- exponentiel (log-normal) : $\theta_i = \hat{\theta} \times e^{\eta_i}$.

d. Modèle de pop-PK

Un modèle de pop-PK est constitué de l'association des deux modèles décrits précédemment. Une fois établi, il permet d'identifier les covariables influant sur les paramètres PK et de connaître la variabilité inter-individuelle (η) et la variabilité intra-individuelle (comprenant la variabilité résiduelle, notée ε) [61] [62].

Un modèle de pop-PK s'écrit de la manière suivante :

$$C_{i,j} = f(D_i, t_{i,j}, \psi_i, \varepsilon_{i,j})$$

$$\psi_i = g(\theta, z_i, \eta_i)$$

Avec $C_{i,j}$ la concentration du $j^{\text{ième}}$ prélèvement de l'individu i , D_i les doses administrées à l'individu i à tous les temps de prélèvement, $t_{i,j}$ le $j^{\text{ième}}$ instant de prélèvement de l'individu i , ψ_i les paramètres PK de l'individu i , θ les effets fixes, z_i les covariables de l'individu i , η_i les effets aléatoires impliqués dans la variabilité inter-individuelle pour l'individu i , et ε_i l'erreur résiduelle de l'individu i pour la concentration j [62].

La variabilité résiduelle est l'écart entre la concentration individuelle prédite et la concentration observée. Si le modèle est adapté, alors elle est majoritairement expliquée par l'erreur analytique. On la souhaite donc la plus petite possible.

L'erreur résiduelle ε est majoritairement représentée de trois façons, additive, proportionnelle ou mixte (selon le modèle d'erreur choisi) :

- $C_{i,j} = f(D_i, t_{i,j}, \psi_i, \varepsilon_{i,j}) + \varepsilon_{i,j}$ pour l'erreur additive ;
- $C_{i,j} = f(D_i, t_{i,j}, \psi_i, \varepsilon_{i,j}) \times (1 + \varepsilon_{i,j})$ pour l'erreur proportionnelle ;
- $C_{i,j} = f(D_{i,j}, t_{i,j}, \psi_i, \varepsilon_{i,j}) \times (1 + \varepsilon_{i,j}) + \varepsilon'_{i,j}$ pour l'erreur mixte ;

où $\varepsilon_{i,j}$ et $\varepsilon'_{i,j}$ sont des variables aléatoires indépendantes suivant chacune une loi normale centrée de variance σ^2 et σ_1^2 [61] respectivement.

e. Optimisation du modèle de pop-PK

Une fois conçu, le modèle final peut être optimisé afin qu'il prédise au mieux les concentrations c'est-à-dire avec une moindre erreur résiduelle. Deux leviers d'action sont exploités : le modèle de structure et le modèle d'erreur (Figure 11).

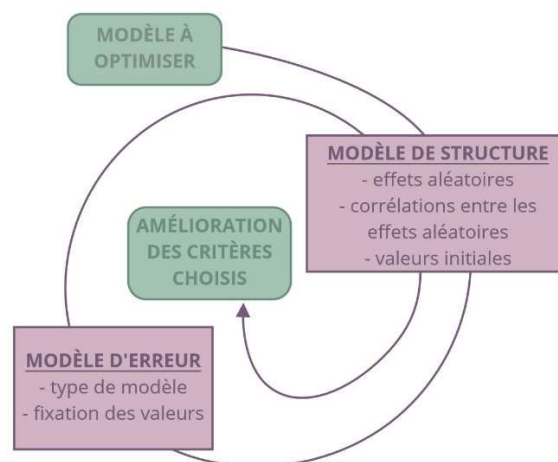


Figure 11 : Optimisation du modèle final

En vert les objectifs et en violet les leviers d'action pour optimiser le modèle

f. Choix et validation du modèle de pop-PK

Les critères de choix et de validation de modèle que nous avons utilisés sont [63] :

- des critères numériques :
 - pour comparer deux modèles emboîtés, on utilise le logarithme de la vraisemblance ou Likelihood (L), il est exprimé de la façon suivante :

$$-2 LL = -2 \log(L)$$

on choisira le modèle dont le -2 LL est le plus petit possible (avec une différence significative de 3,84) ,

nous avons choisi un dérivé de ce critère, qui prend en compte le nombre de paramètres (p) à estimer du modèle : le critère d'information d'Akaike (AIC). Il est valable pour les modèles non emboîtés et est exprimé de la façon suivante :

$$AIC = -2 LL + 2p$$

- les Relatives Standard Error (RSE), qui représentent l'erreur d'estimation de chaque paramètre en pourcentage, ne doivent pas dépasser 30 % pour les critères structurels et 50 % pour les critères stochastiques ;
- des critères graphiques :
 - le visual predictive check (VPC) qui représente des simulations du modèle ; les percentiles des données simulées sont confrontés aux percentiles des données expérimentales [64],
 - la distribution de la prédiction confrontée aux observations,
 - le graphique représentant les observations individuelles en fonction des prédictions individuelles ; avec un intervalle de confiance de 90 % ;
 - des critères de stabilité :
 - sur Monolix®, elle peut être testée par le « assessment test ».

g. Modèles testés

Pour ce travail, nous sommes partis d'un modèle initial, développé par Randy Lee et le Dr Anne Rodallec (Figure 12A) [56], présentant encore des limites. En effet, ce modèle, implémentant les deux analyses PK en RM et MS, sous-estimait les concentrations de PTX par la technique RM alors qu'il les surestimait pour la technique MS (Figure 12B).

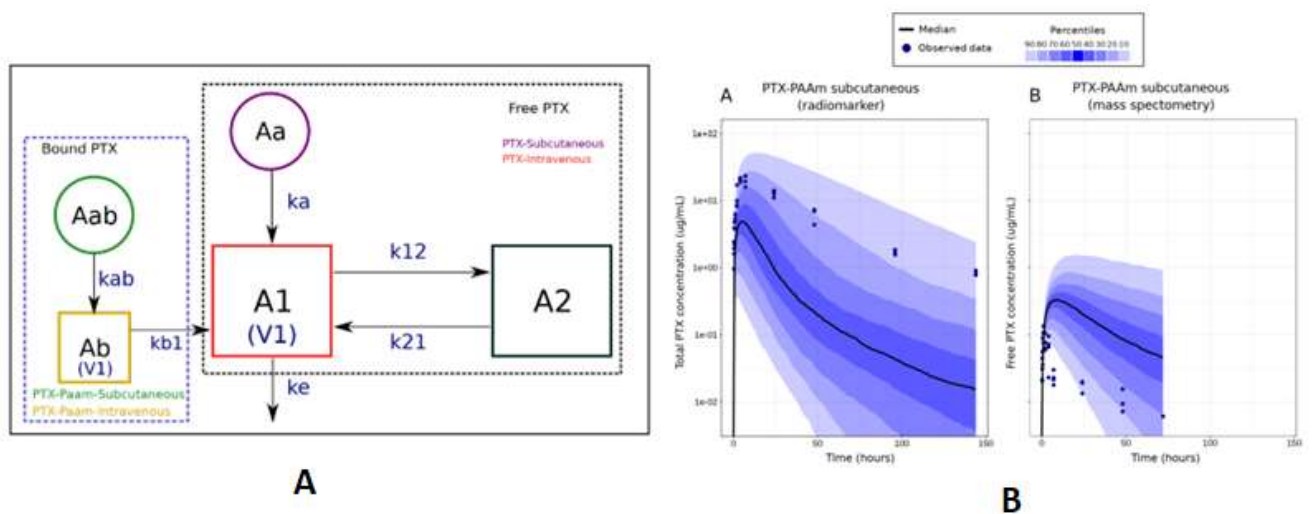


Figure 12 : Modèle initial et exemple de prédictions du modèle

Modèle conçu par Randy Lee et le Dr Anne Rodallec (A) et exemple de distribution des prédictions du modèle pop-PK initial stratifiée par méthode d'analyse pour le PTX-PAAM SC (B)

Ainsi, à partir de ce modèle et selon le principe de parcimonie [65], nous avons testé plusieurs points d'optimisation :

- l'inclusion d'un volume de distribution spécifique au paclitaxel lié au polymère, le paramètre V_b ;
- l'inclusion d'une biodisponibilité pour les formes par voie SC ;
- l'inclusion d'une élimination non linéaire, avec une élimination sous forme PTX lié au polymère ;
- l'ajout d'un compartiment spécifique aux métabolites.

Pour ce faire, les différents types de traitement sont introduits séquentiellement : PTXIV, puis PTX SC, puis PAAM IV et enfin PTX-PAAM SC.

h. Modèle PK/PD

Une fois le modèle PK validé, il peut être complété par un modèle de pharmacodynamie (PD) afin de pouvoir prédire l'évolution de la taille de la tumeur en fonction de la concentration plasmatique et donc du traitement et du schéma thérapeutique reçus.

i. Modèle PD

Nous avons repris le travail de Randy Lee [56] qui avait sélectionné un modèle PD qui prédisait correctement la croissance tumorale avec deux composantes : une pour la progression

naturelle du volume tumoral et une pour l'efficacité du traitement. Pour le modèle de croissance tumorale, parmi des modèles exponentiels, sigmoïdaux, le modèle de reduced Gompertz a été sélectionné (Eq 1). En ce qui concerne la partie caractérisant l'efficacité du traitement, le modèle de Simeoni (Eq 2) a été choisi parmi des modèles décrivant la destruction d'une fraction constante des cellules tumorales ou des modèles des modèles dit de log-kill, le tout avec ou sans résistance au traitement. Différents types de résistance au traitement ont été testés. La fonction de Simeoni décrit une efficacité à laquelle s'applique une résistance similaire à une demi-vie d'efficacité.

Équation du modèle de reduced Gompertz (Eq 1) :

$$\begin{cases} \frac{dTV}{dt} = \left(\beta\gamma - \beta \log\left(\frac{TV}{TV_0}\right) \right) \times TV \\ TV(t_1) = TV_1 \end{cases}$$

avec TV_0 le volume des cellules injectées

Fonction de Simeoni avec résistance demi-vie (Eq 2) :

$$E = E_0 e^{-\frac{t-t_0}{\lambda} \log(2)}$$

ii. Modèles PK/PD

Le modèle PK/PD que nous utiliserons sera donc l'association des modèles PK développés dans ce travail au modèle PD préalablement développé [56] dans le but d'estimer et de tester différents schémas posologiques. Nos modèles permettront d'estimer la concentration plasmatique (partie PK du modèle) et ainsi, à partir de cette concentration plasmatique, estimer l'efficacité du traitement (partie PD du modèle). Grâce à ce modèle, nous pouvons donc simuler et tester l'efficacité de différents traitements *in silico*.

i. Simulations de schémas posologiques

Une fois les modèles Pk/PD développés, nous avons commencé à faire des simulations de schémas posologiques afin de les comparer. Un code a été écrit en langage R (RStudio Version 1.2.5033) en utilisant des connecteurs à Simulx® (Version 2021R2), un logiciel de Lixoft® permettant de faire des simulations à partir de modèles déjà conçus. Utiliser le langage R nous permet d'être plus libres sur le type de simulations faites et sur le format des résultats.

Partie III : Résultats

I. Analyse sur PKanalix®

j. Analyse non compartimentale

Nous avons effectué des analyses non compartimentales avec différents traitements de données et avons retenu celle utilisant uniquement les données au-dessus de la LOQ. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.

Parameter	Unit	PTX IV RM	PTX SC RM	PTX-PAAm IV RM	PTX-PAAm SC RM	PTX IV MS	PTX-PAAm SC MS
Lambda_z	1/h	0.29	0.13	0.03	0.02	0.41	0.05
t1/2 (calculé)	h	2.39	5.33	22.36	28.88	1.69	14.75
Tlast	h	7.00	7.00	144.00	144.00	7.00	72.00
Cmax	µg.mL ⁻¹	4.45	0.31	84.32	20.62	4.66	0.10
Clast_obs	µg.mL ⁻¹	0.03	0.09	0.74	0.82	0.03	0.00
C0		28.16	-	130.85	-	6.85	-
Clast_obs/Cmax		0.01	0.27	0.01	0.04	0.01	0.02
AUC 0-t	h.µg.mL ⁻¹	5.66	1.09	1070.47	881.00	4.55	1.27
AUC 0-inf_obs	h.µg.mL ⁻¹	5.77	1.77	1094.01	915.08	4.63	1.30
AUC 0-t/0-inf_obs		0.98	0.62	0.98	0.96	0.98	0.98
MRT 0-inf_obs	h	0.65	7.30	28.91	39.75	0.93	22.33
F*	%	30.68		83.64		28.08	
Vz/F_obs	L	-	0.63	-	0.01	-	2.28
Vz_obs*	L	0.08	0.19*	0.00	0.005*	0.07	-
Cl/F_obs	L.h ⁻¹	-	0.08	-	0.00	-	0.11
Cl_obs*	L.h ⁻¹	0.02	0.02*	0.00	0.00	0.03	-
Vss_obs*	L	0.02	0.18*	0.00	0.005*	0.03	-

* valeur calculée

Tableau 4 : Récapitulatifs des résultats de la NCA (Value_no_BLOQ)

Ft est la biodisponibilité tronquée rapport entre PTX IV et PTX-PAAm SC

La définition des paramètres PK est donnée en Annexe A.

k. Analyse compartimentale

Le modèle à 2 compartiments a été retenu et les résultats obtenus (Tableau 5) ont permis d'établir la structure du modèle et de guider les valeurs initiales du modèle compartimental sur Monolix®.

	PTX IV (RM)	PTX IV (MS)	PTX SC (RM)	PTX-PAAm IV (RM)	PTX-PAAm SC (RM)	PTX-PAAm SC (MS)
ka (h ⁻¹)	-	-	0.46	-	0.04	4.57
Cl (µg.h ⁻¹)	1187.17	1556.77	2544.04	7.13	7.44	5190.9
V1 (mL)	196.15	772.52	1264.8	123.87	37.74	153685.47
Q (µg.h ⁻¹)	468.77	335.46	6215.63	6.24	2.18	0.000083
V2 (mL)	2785.99	693.72	46632.36	118.64	201.66	0.0011
AUC calculée (µg.mL ⁻¹ .h)	5.896375414	4.496489526	2.751529064	981.7671809	940.8602151	1.348513745
Différence NCA (%)	-10.80%	-2.12%	-7.67%	-10.95%	2.82%	6.18%

Tableau 5 : Résultats de l'analyse compartimentale

Ka est la constante d'absorption ; Cl est la clairance ; V1 est le volume du compartiment central, Q est la clairance intercompartimentale (entre compartiments 1 et 2) ; V2 est le volume du compartiment périphérique.

IV. Analyse sur Monolix®

a. Optimisation du modèle PK unique

i. Structure

Suite aux nombreuses optimisations testées, la structure finalement choisie est une structure avec une élimination linéaire, des biodisponibilités pour les voies sous-cutanées et un volume de distribution spécifique au paclitaxel lié au polymère Vb (Figure 13).

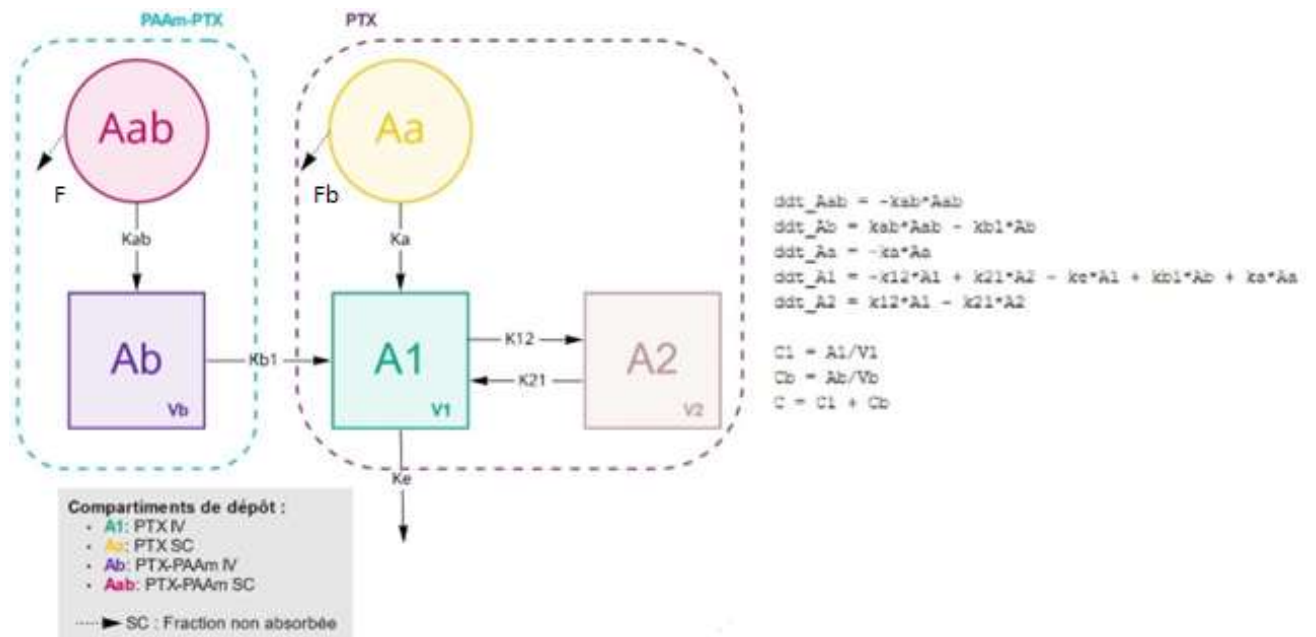


Figure 13 : Modèle structurel retenu après optimisation du modèle PK initial

ii. Modèle d'erreur

Selon les critères de validation, le modèle d'erreur proportionnel a été retenu. L'étude étant destructive et non longitudinale, nous ne pouvons pas distinguer l'erreur intra-individuelle de

l'erreur résiduelle, il a donc fallu fixer cette erreur. La valeur de cette erreur proportionnelle a été testée manuellement et définie à 10%.

iii. Limites du modèle pop-PK unique

Malgré l'optimisation de ce modèle, les défauts initiaux persistent, à savoir une surestimation des résultats MS et une sous-estimation des résultats RM. De plus, l'assessment test indique une instabilité du modèle. Une nouvelle réflexion sur ce travail a donc été menée, en commençant par une analyse poussée de la base de données. En effet, les différences d'observations mesurées entre les deux techniques rendent leur implémentation en un modèle unique impossible. Alors que MS est une méthode de quantification directe, RM passe par une mesure au travers d'un radiomarquage préalable. De plus MS ne mesure que PTX libre alors que RM mesure l'ensemble PTX libre, PTX-PAAm ainsi que ses métabolites. Malgré cela, des concentrations plus fortes sont mesurées en MS que RM pour un traitement identique (une administration de $7\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de PTX ou équivalent). Par exemple, à $t = 2$ h, la moyenne des concentrations mesurées pour PTX-PAAm est de $39,86 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ en RM alors qu'elle est de $75,71 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ en MS.

Enfin, l'ajout du compartiment V_b , volume de distribution propre à la forme liée, nécessite une modification dans le code car il ne serait pas correct d'ajouter deux concentrations venant de deux volumes différents.

Sur ces faits, nous avons décidé de séparer le modèle pop-PK selon la méthode de dosage employée.

b. Optimisation des modèles PK MS et RM séparés

i. Modèle RM

1. Structure

Afin d'avoir une bonne identifiabilité structurelle, nous avons fixé les biodisponibilités dans le code de la structure du modèle (Annexe B). Cette fois-ci, il s'agit de vraies biodisponibilités, F étant la biodisponibilité du PTX SC et F_b étant la biodisponibilité du PAAm SC. Nous avons fixé, à partir des résultats l'analyse non compartimentale, F à 31% et F_b à 84% (Tableau 4).

Les variabilités inter-individuelles η_i fixées pour ce modèle sont celles de V_1 , k_{21} , k_{b1} et k_{ab} .

Enfin, aucune covariable d'intérêt n'a été retenue.

La figure 14 schématise le modèle structurel choisi.

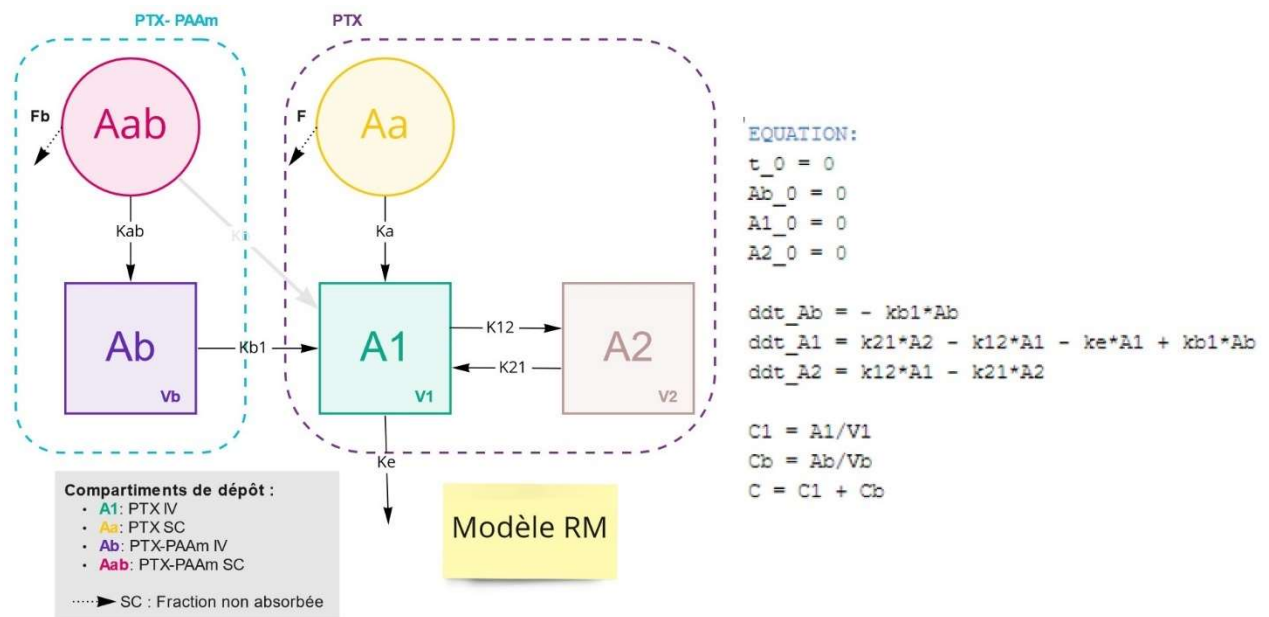


Figure 14 : Schématisation de la modélisation RM

2. Modèle d'erreur

Tous les modèles d'erreur ont été testés. Le modèle d'erreur proportionnel a été retenu et l'erreur a été fixée à 10%.

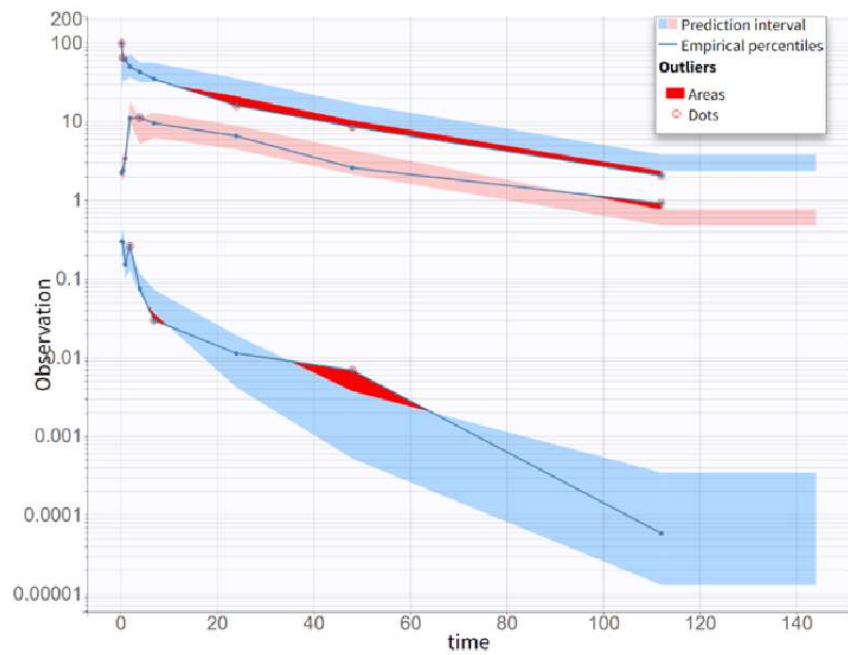
3. Résultats

Les paramètres estimés du modèle RM retenu sont indiqués dans la Figure 15A, le VPC en Figure 15B.

Les résultats sont très satisfaisants, les paramètres PK bien estimés avec des RSE conformes aux critères choisis (inférieurs à 20% pour les effets fixes et inférieures à 30% pour les effets stochastiques) et l'assessment test (Annexe C) indique une bonne stabilité du modèle.

	VALUE	STOCH. APPROX.	
		S.E.	R.S.E.(%)
Fixed Effects			
V1_pop	7.48	0.81	10.8
Vb_pop	3.81	0.15	4.02
k12_pop	2.46	0.41	16.7
k21_pop	0.11	0.00035	0.309
ke_pop	3.5	0.36	10.2
ka_pop	0.39	0.047	12.0
kb1_pop	0.03	0.00024	0.801
kab_pop	0.25	0.0011	0.455
Standard Deviation of the Random Effects			
omega_Vb	0.33	0.03	9.16
omega_k12	0.66	0.2	29.7
omega_ke	0.32	0.085	26.6
omega_ka	0.24	0.076	31.9
Error Model Parameters			
b	0.1		

A



B

Figure 15 : Paramètres PK estimés (A) et VPC (B) du modèle RM retenu

ii. Modèle MS

1. Structure

Les données MS concernent uniquement le PTX IV et le PTX-PAAm SC, il existe donc un problème d'identifiabilité structurelle. Nous avons donc décidé de shunter le compartiment Ab avec une seule constante de vitesse kb (Figure 16). Pour cette même raison, nous avons décidé de fixer le paramètre d'absorption Ft (biodisponibilité tronquée), rapport entre la concentration mesurée pour PTX-PAAm SC et celle pour PTX IV, dans le code structurel du modèle (code du modèle en Annexe D). Sa valeur a été estimée à 36% lors de la NCA.

De même, pour éviter un problème d'identifiabilité structurelle, nous avons retiré les Random Effects des paramètres ke et k21 (enlever des Ω signifie plus de variabilité sur les variabilités inter-individuelles η_i).

Enfin, aucune covariable d'intérêt n'a été retenue.

La structure du modèle MS finalement retenu est schématisée sur la Figure 16.

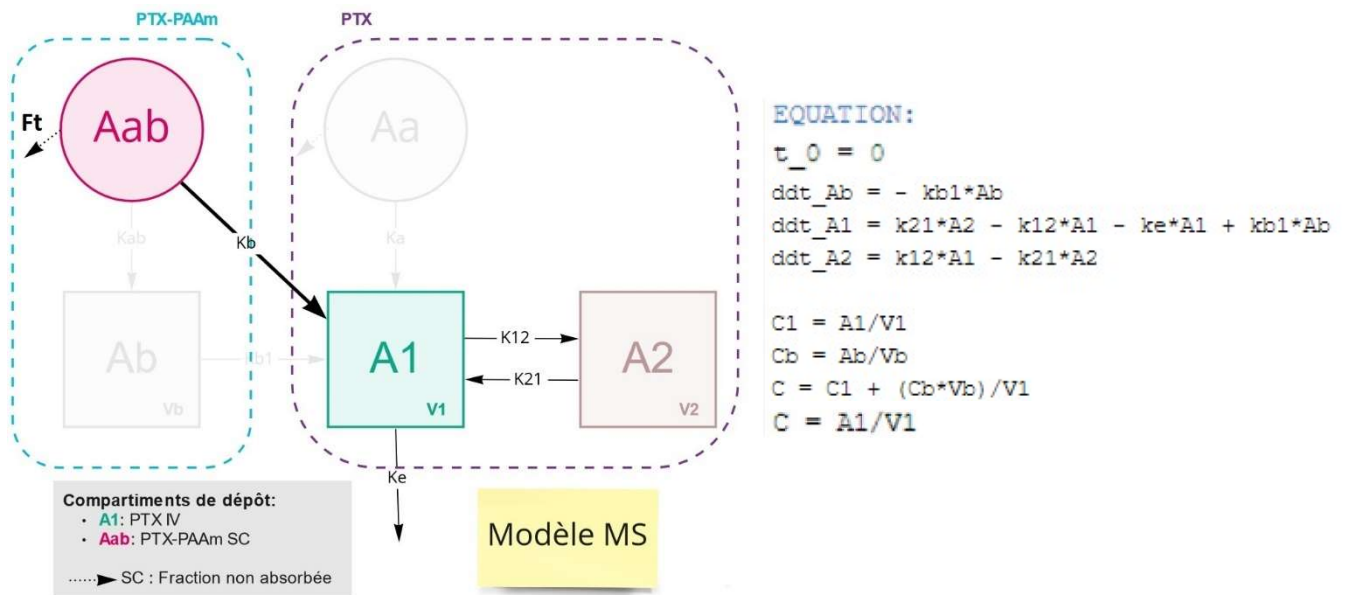


Figure 16 : Schématisation de la modélisation MS

2. Modèle d'erreur

Tous les modèles d'erreur ont été testés et c'est le modèle d'erreur proportionnel qui a été retenu et l'erreur a été fixée à 10%.

3. Résultats

Les paramètres estimés du modèle MS sont représentés en Figure 17A et le VPC en Figure 17B.

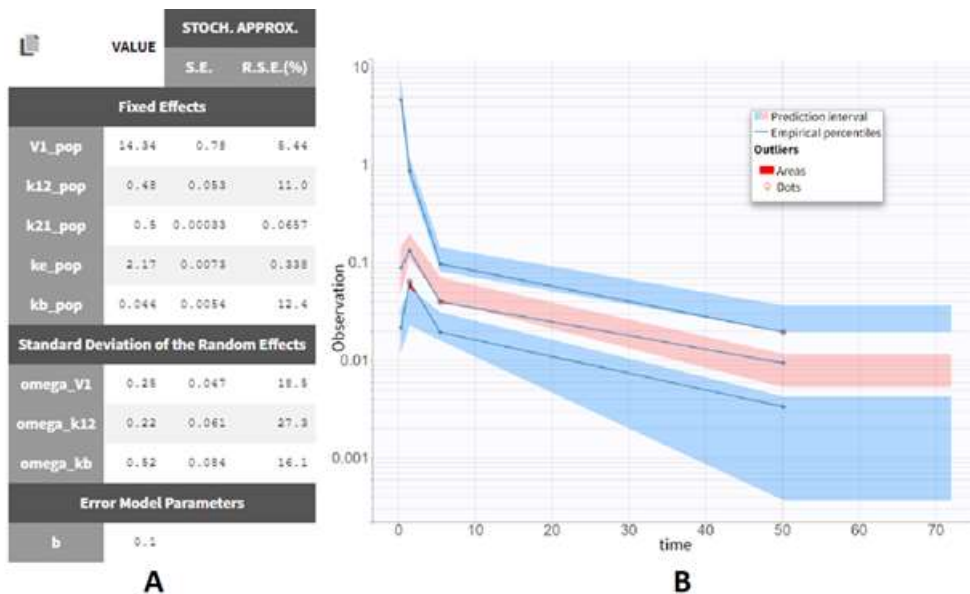


Figure 17 : Paramètres PK estimés (A) et VPC (B) du modèle MS retenu
 Le volume est en mL et les constantes de vitesse en h⁻¹

Les paramètres sont bien estimés avec des RSE des effets fixes inférieurs à 20% et ceux des effets stochastiques inférieurs à 30% décrivent une variabilité cohérente. De plus, l'assessment test (Annexe E) indique que le modèle est stable.

c. Modèle PK/PD

Ainsi, l'association de nos modèles PK au modèle PD retenu auparavant par Randy Lee, nous a permis d'obtenir les simulations suivantes (Figures 18 et 19). Les codes mxtran des modèles sont en Annexe E et F.

Pour chacun des modèles PK/PD, les premiers résultats semblent très satisfaisants.

En effet, selon le traitement administré, la croissance des tumeurs semble bien prédite pour chacun des individus grâce à des critères graphiques tels que les figures 18 et 19.

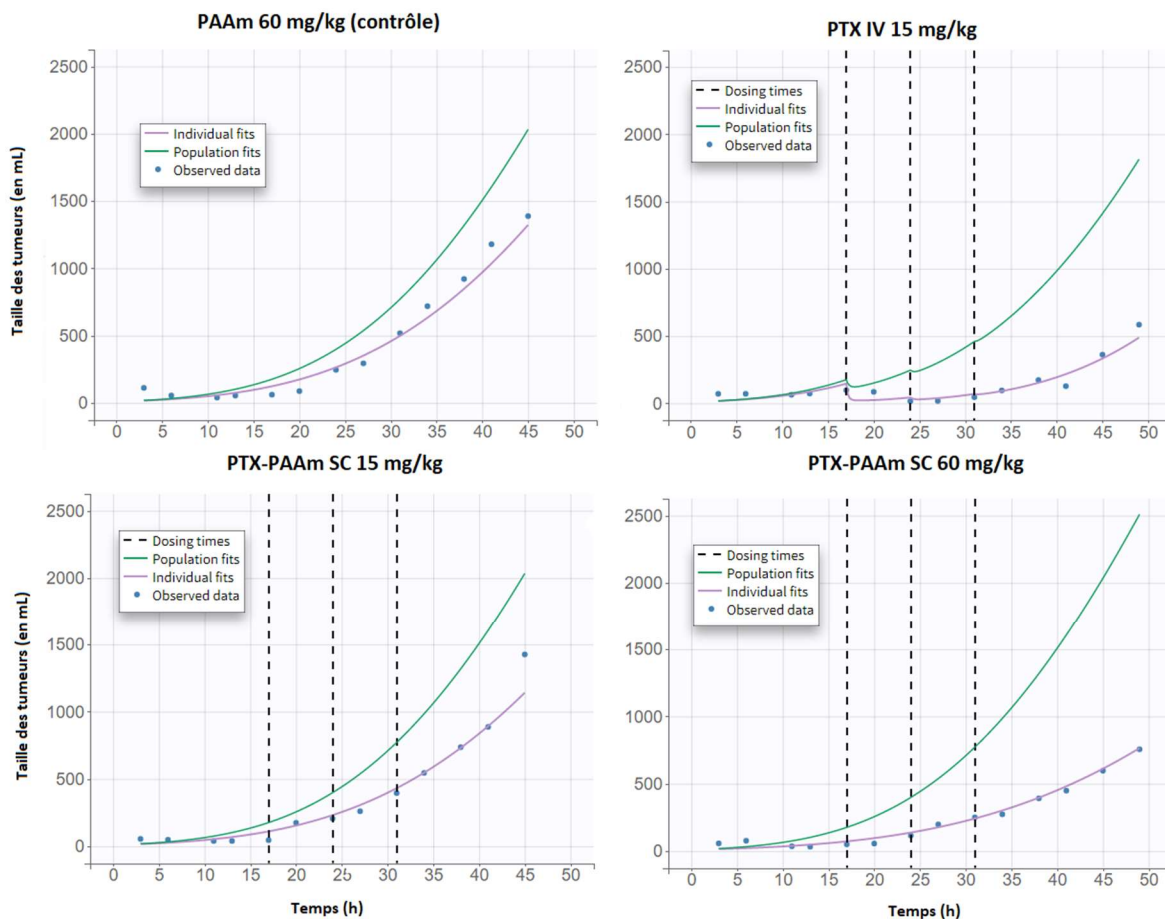


Figure 18 : Prédiction de croissance tumorale par le modèle PK/PD MS

Les points bleus représentent les observations pour un individu, la courbe verte trace la prédiction pour la population et la courbe violette la prédiction pour l'individu. Les segments en pointillés indiquent les jours d'administration.

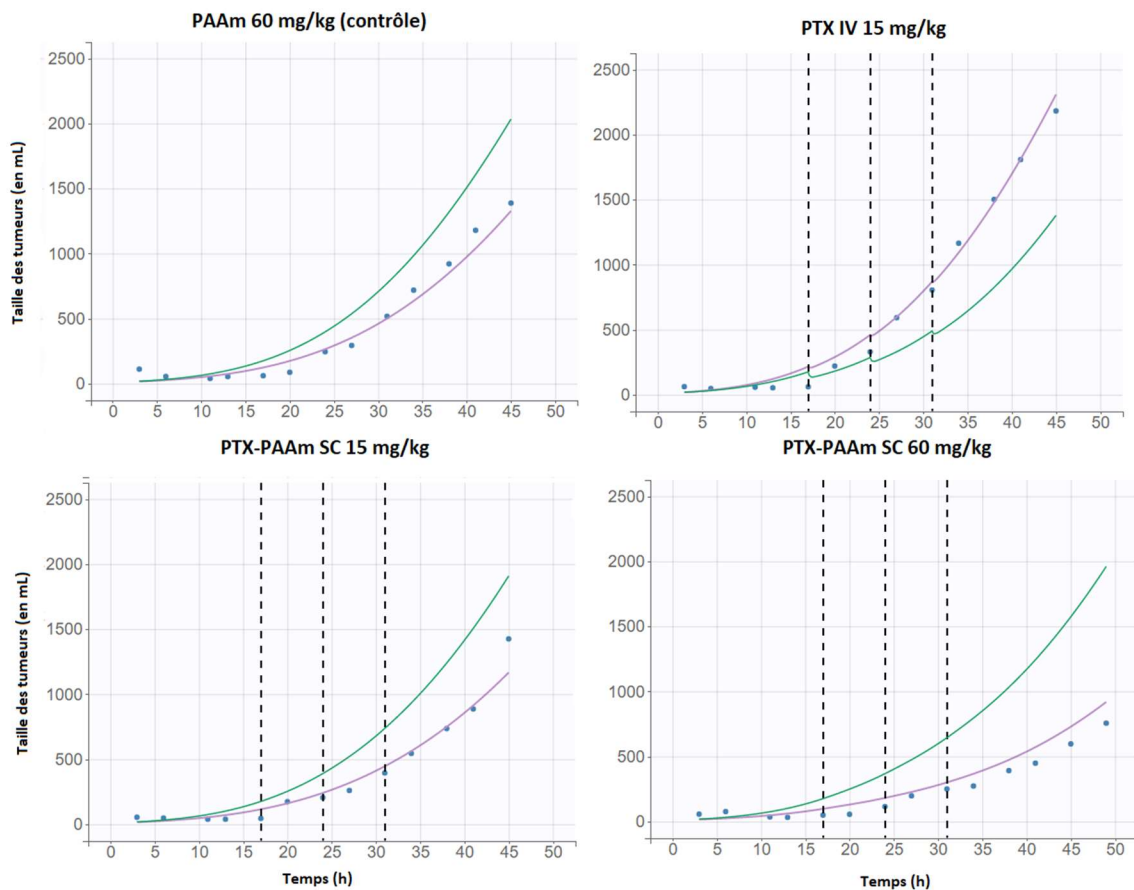


Figure 19 : Prédiction de croissance tumorale par le modèle PK/PD RM

Les points bleus représentent les observations pour un individu, la courbe verte trace la prédiction pour la population et la courbe violette la prédiction pour l'individu. Les segments en pointillés indiquent les jours d'administration.

d. Simulations de schémas posologiques

Des premiers tests de simulation de schémas posologiques ont été faits mais cette démarche reste en cours de réalisation car il reste quelques erreurs au sein du codé développé. Nous avons voulu comparer l'effet sur la croissance tumorale pour différentes fréquences d'administration avec une même dose totale. Cependant, les résultats (Figures 20 et 21) ne sont pas achevés car il a fallu indiquer une dose totale très importante pour percevoir un effet dose dépendant ($5000 \text{ mmol.kg}^{-1}$ soit plus de 4g.kg^{-1}).

Une fois le code corrigé, nous testerons en premier lieu les posologies 15 et 60 mg.kg^{-1} hebdomadaires, tous les trois jours ou quotidiens jusqu'aux schémas métronomiques. Ainsi, il est aisé de comparer les différences d'efficacité en fixant préalablement le temps auquel il est pertinent de faire la comparaison.

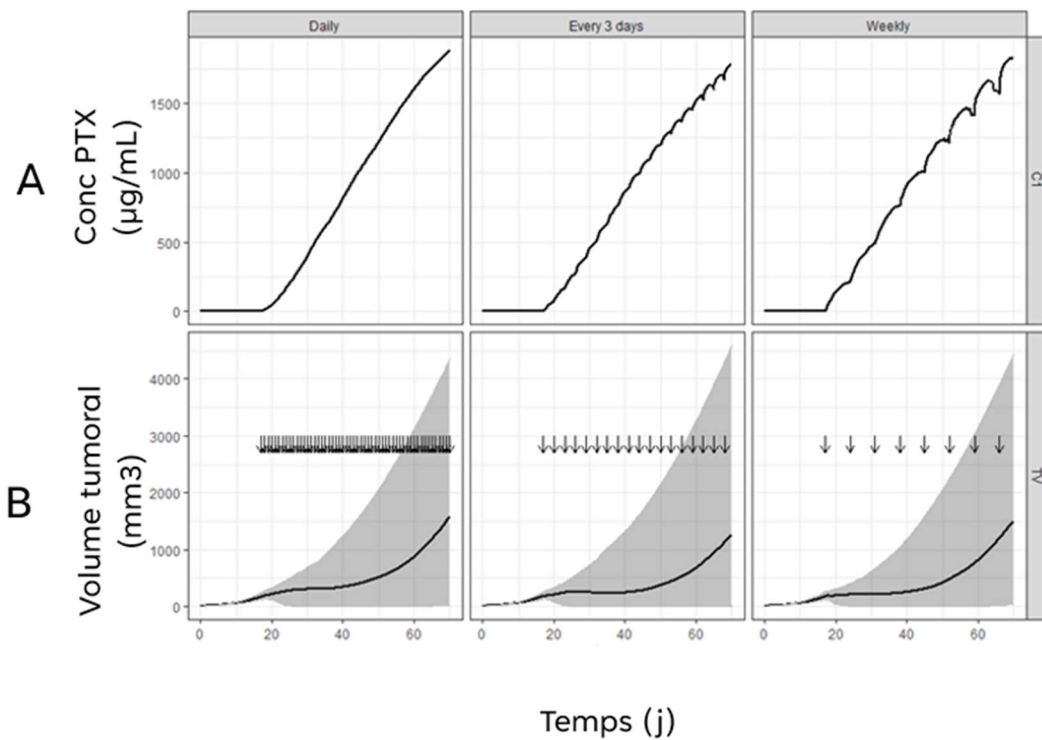


Figure 20 : Simulation de schémas posologiques

Simulations pour une même dose totale de $5000 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ en prise journalière, tous les 3 jours et toutes les semaines

(A) simulation de la concentration en PTX en fonction du temps

(B) simulation de l'évolution du volume tumorale (médiane en noir) en fonction du temps

Les flèches représentent les administrations

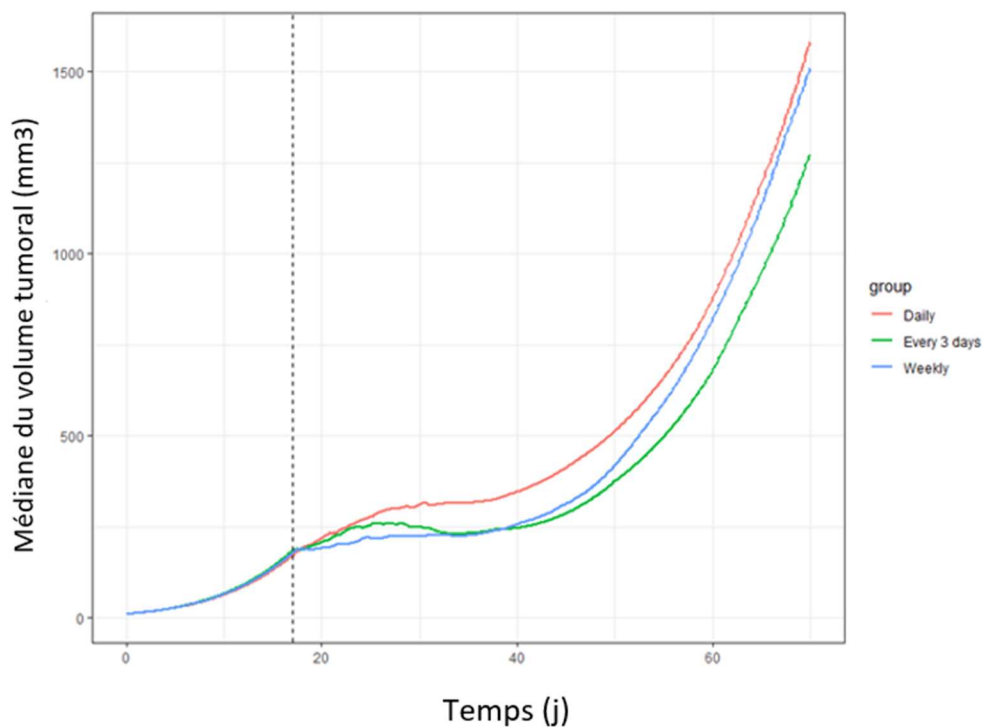


Figure 21 : Simulations de l'évolution du volume tumorale

Représentation des simulations de l'évolution du volume tumoral au cours du temps en fonction des schémas posologiques.

En rouge : tous les jours, en vert : tous les 3 jours, en bleu toutes les semaines)

Discussion

Le paclitaxel, du fait de ses propriétés physico-chimiques est traditionnellement administré avec un excipient problématique, le Cremophor EL. L'enjeu est donc de trouver une formulation qui, non seulement limiterait les toxicités mais aussi qui augmenterait l'efficacité et surtout le confort du patient tout en ayant un meilleur contrôle des coûts financiers et logistiques.

Ce travail en collaboration avec l'équipe du Dr Julien Nicolas permet d'associer notre expertise en pharmacocinétique et modélisation à leur travail afin de mettre au point une formulation innovante pour le paclitaxel, médicament majeur dans le traitement des cancers.

La NCA faite nous a permis de confirmer les avantages d'un point de vue pharmacocinétique de cette formulation et l'intérêt à la développer (la demi-vie est nettement augmentée passant de 2,39 h pour PTX IV contre 28,88 h pour PTX-PAAm SC). Elle nous a aussi permis de guider les études compartimentales qui ont suivi. De plus, avec les données en notre possession, les études compartimentales nous ont permis de confirmer la pharmacocinétique bicompartimentale du paclitaxel [66].

Les études compartimentales plus poussées sur Monolix® ont non seulement permis la modélisation du PTX SC mais surtout de montrer la faisabilité de ce travail avec une formulation plus complexe comme le PTX-PAAm IV et SC permettant par la suite de faire des simulations. Cependant, nous avons été confrontés à plusieurs problématiques en particulier dues à deux méthodes de dosage différentes et aux études non longitudinales à caractère destructif qui nous ont amenées à développer deux modèles séparés et à fixer leurs modèles d'erreur.

Nous constatons une grande différence d'estimation des paramètres PK (Tableau 4) entre ces deux modèles ce qui était attendu puisque les méthodes ne mesurent pas les mêmes entités. Il est attendu que les clairances par exemple soient différentes puisque la clairance des métabolites y est incluse dans les résultats du modèle RM.

En effet, la méthode MS mesure directement le PTX libre alors que la méthode RM mesure l'ensemble du PTX libre, lié au polymère ainsi que ses métabolites. Cette différence constatée s'explique par une grande proportion de métabolites (la fraction métabolisée est de l'ordre

de 80% [13]) et éventuellement des erreurs de mesure qu'il est difficile d'estimer n'ayant qu'un seul point par individu.

Toutes les différences constatées entre les paramètres estimés des modèles MS et RM vont dans le sens attendu et sont explicables (Figures 15 et 17).

En effet, le paramètre V_1 est plus faible pour l'analyse RM ($V_{1_{RM}} = 7,48$ L et $V_{1_{MS}} = 15$ mL), ce qui est vraisemblable puisque ce type d'analyse mesure plus d'entités que la MS, sa concentration est donc plus importante ce qui diminue le volume de distribution. La constante d'élimination k_e est plus élevée pour RM ($k_{e_{RM}} = 3,5$ h⁻¹ et $k_{e_{MS}} = 2,36$ h⁻¹), ce qui est vraisemblable puisque les métabolites sont également mesurés et qu'ils sont plus hydrophiles donc plus rapidement éliminés. Même explication pour la constante k_{21} ($k_{21_{RM}} = 2,46$ et $k_{21_{MS}} = 0,51$), plus importante car les composés sont plus hydrophiles et que le compartiment A1 (circulation générale) est plus hydrophile que A2. Enfin, k_{12} ($k_{12_{RM}} = 0,11$ et $k_{12_{MS}} = 0,51$) est plus faible pour RM ce qui est logique puisque les molécules dosées sont plus volumineuses qu'en MS et diffusent donc moins vite.

La linéarité de la pharmacocinétique du paclitaxel avec cette nouvelle formulation sans Cremophor EL n'a pas pu être testée car nous ne disposons que d'une dose administrée pour les études pharmacocinétiques.

Les modèles, une fois liés au modèle PD préalablement développé dans l'équipe combinant le modèle d'erreur Gompertz et le modèle d'effet de Simeoni avec résistance demi-vie, ont permis de simuler correctement l'évolution tumorale certifiant leur pouvoir prédictif et la possibilité de les utiliser pour simuler et tester de nouveaux schémas thérapeutiques. La simulation de nouveaux traitements avec ces nouveaux modèles est en cours et devrait donner un même schéma posologique. Il faut noter que s'il fallait choisir un seul de ces modèles, le modèle MS serait choisi car il s'agit d'une méthode de dosage directe et que, dans la suite de la collaboration avec l'équipe de Julien Nicolas, seules des données MS seront disponibles. L'objectif est de tester différents schémas posologiques dont le métronomique qui a déjà fait ses preuves dans les traitements contre le cancer [67]. Le schéma métronomique fait référence à l'administration chronique d'une chimiothérapie à faibles doses qui permet de maintenir des niveaux plasmatiques prolongés et actifs de médicaments. Cette nouvelle approche prometteuse en oncologie présente une tolérabilité favorable.

Il existe cependant des limites à ce travail. En effet, nous n'avons pas de données toxicologiques autres que la DMT administrée hebdomadairement. On ne sait pas si on peut l'injecter quotidiennement, nous n'avons donc pas défini la marge haute de la fenêtre thérapeutique. Avoir ce type de données nous permettrait de compléter nos modèles afin de prédire non seulement l'efficacité mais aussi les éventuelles toxicités.

De même, nous n'avons pas effectué de validation du modèle que ce soit une validation interne, du fait d'un faible échantillonnage. Une validation externe reste donc à faire.

Conclusion et perspectives

Ce projet a permis la mise en place d'un modèle PK/PD prédisant l'évolution tumorale chez la souris xéno greffée de cellules de cancer du sein humain traitée par PTX sous forme standard et de polymère par voie IV et SC.

La suite de ce travail est d'établir une posologie initiale optimale à tester en précliniques. Les modalités d'administration retenues seront par la suite testées *in vivo*, et permettront de valider notre modèle, ainsi que de le renforcer dans une boucle d'autoapprentissage.

En parallèle de ce travail, l'équipe du Dr Julien Nicolas continue d'optimiser la formulation de polymère de PTX et a pu à ce jour développer une série de six polymères sur lesquels ce même travail pourra être fait afin de les comparer et choisir la meilleure formulation.

Bibliographie

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, et A. Jemal, « Cancer statistics, 2022 », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 72, n° 1, p. 7-33, janv. 2022, doi: 10.3322/caac.21708.
- [2] B. S. Reichman *et al.*, « Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 11, n° 10, p. 1943-1951, oct. 1993, doi: 10.1200/JCO.1993.11.10.1943.
- [3] H. Gelderblom, J. Verweij, K. Nooter, et A. Sparreboom, « Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation », *Eur. J. Cancer*, p. 9, 2001.
- [4] N. I. Marupudi, J. E. Han, K. W. Li, V. M. Renard, B. M. Tyler, et H. Brem, « Paclitaxel: a review of adverse toxicities and novel delivery strategies », *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 6, n° 5, p. 609-621, sept. 2007, doi: 10.1517/14740338.6.5.609.
- [5] M. Sanford, « Subcutaneous trastuzumab: a review of its use in HER2-positive breast cancer », *Target. Oncol.*, vol. 9, n° 1, p. 85-94, mars 2014, doi: 10.1007/s11523-014-0313-1.
- [6] A. Bordat *et al.*, « A Polymer Prodrug Strategy to Switch from Intravenous to Subcutaneous Cancer Therapy for Irritant/Vesicant Drugs », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 144, n° 41, p. 18844-18860, oct. 2022, doi: 10.1021/jacs.2c04944.
- [7] S. Benzekry *et al.*, « Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth », *PLoS Comput. Biol.*, vol. 10, n° 8, p. e1003800, août 2014, doi: 10.1371/journal.pcbi.1003800.
- [8] B. A. Weaver, « How Taxol/paclitaxel kills cancer cells », *Mol. Biol. Cell*, vol. 25, n° 18, p. 2677-2681, sept. 2014, doi: 10.1091/mbc.e14-04-0916.
- [9] PubChem, « Compound summary Paclitaxel ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Paclitaxel#section=Chemical-and-Physical-Properties> (consulté le 4 janvier 2023).
- [10] E. Bernabeu, M. Cagel, E. Lagomarsino, M. Moretton, et D. A. Chiappetta, « Paclitaxel: What has been done and the challenges remain ahead », *Int. J. Pharm.*, vol. 526, n° 1-2, p. 474-495, juin 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.016.
- [11] L. Mosca, A. Ilari, F. Fazi, Y. G. Assaraf, et G. Colotti, « Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming », *Drug Resist. Updat.*, vol. 54, p. 100742, janv. 2021, doi: 10.1016/j.drug.2020.100742.
- [12] ANSM, « Résumé des Caractéristiques du Produit du cabazitaxel ». 2020.
- [13] ANSM, « Résumé des Caractéristiques du Produit du paclitaxel ». 10 août 2020.
- [14] B. T. McGrogan, B. Gilmartin, D. N. Carney, et A. McCann, « Taxanes, microtubules and chemoresistant breast cancer », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Rev. Cancer*, vol. 1785, n° 2, p. 96-132, avr. 2008, doi: 10.1016/j.bbcan.2007.10.004.

- [15] D. Gherzi, N. Wilcken, et R. J. Simes, « A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer », *Br. J. Cancer*, vol. 93, n° 3, p. 293-301, août 2005, doi: 10.1038/sj.bjc.6602680.
- [16] S. Ward, E. Simpson, S. Davis, D. Hind, A. Rees, et A. Wilkinson, « Taxanes for the adjuvant treatment of early breast cancer: systematic review and economic evaluation », *Health Technol. Assess.*, vol. 11, n° 40, oct. 2007, doi: 10.3310/hta11400.
- [17] O. van Tellingen, M. T. Huizing, V. R. N. Panday, J. H. M. Schellens, W. J. Nooijen, et J. H. Beijnen, « Cremophor EL causes (pseudo-) non-linear pharmacokinetics of paclitaxel in patients », *Br. J. Cancer*, vol. 81, n° 2, Art. n° 2, sept. 1999, doi: 10.1038/sj.bjc.6690696.
- [18] DrugBank Online, « Paclitaxel ». <https://go.drugbank.com/drugs/DB01229> (consulté le 4 janvier 2023).
- [19] R. L. Oostendorp *et al.*, « Paclitaxel in self-micro emulsifying formulations: oral bioavailability study in mice », *Invest. New Drugs*, vol. 29, n° 5, p. 768-776, oct. 2011, doi: 10.1007/s10637-010-9421-7.
- [20] M. T. Huizing *et al.*, « Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum-pretreated ovarian cancer patients. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 11, n° 11, Art. n° 11, nov. 1993, doi: 10.1200/JCO.1993.11.11.2127.
- [21] M. S. Barbee, T. K. Owonikoko, et R. D. Harvey, « Taxanes: vesicants, irritants, or just irritating? », *Ther. Adv. Med. Oncol.*, vol. 6, n° 1, p. 16-20, janv. 2014, doi: 10.1177/1758834013510546.
- [22] D. S. Sonnichsen et M. V. Relling, « Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel »:, *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 27, n° 4, p. 256-269, oct. 1994, doi: 10.2165/00003088-199427040-00002.
- [23] E. K. Rowinsky, L. A. Cazenave, et R. C. Donehower, « Taxol: A Novel Investigation[^] Antimicrotubule Agent », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 82, n° 15, 1990.
- [24] L. Gianni *et al.*, « Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 13, n° 1, p. 180-190, janv. 1995, doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.180.
- [25] D. S. Sonnichsen, Q. Liu, E. G. Schuetz, J. D. Schuetz, A. Pappo, et M. V. Relling, « Variability In Human Cytochrome P450 Paclitaxel Metabolism », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 275, n° 2, 1995.
- [26] E. A. Perez, « Doxorubicin and Paclitaxel in the Treatment of Advanced Breast Cancer: Efficacy and Cardiac Considerations », *Cancer Invest.*, vol. 19, n° 2, p. 155-164, janv. 2001, doi: 10.1081/CNV-100000150.
- [27] Food and Drug Administration (FDA), « Approval letter Abraxane[®] ». 7 janvier 2005. [En ligne]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021660lbl.pdf
- [28] P. Ma, « Paclitaxel Nano-Delivery Systems: A Comprehensive Review », *J. Nanomedicine Nanotechnol.*, vol. 04, n° 02, 2013, doi: 10.4172/2157-7439.1000164.
- [29] A. Sparreboom *et al.*, « Comparative Preclinical and Clinical Pharmacokinetics of a Cremophor-Free, Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel (ABI-007) and Paclitaxel

Formulated in Cremophor (Taxol) », *Clin. Cancer Res.*, vol. 11, n° 11, p. 4136-4143, juin 2005, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2291.

- [30] ANSM, « Résumé des caractéristiques du produit de l'Abraxane® ».
- [31] Celgene Inc., « Monographie de l'Abraxane® ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/ABRAXANE_FR_PM.pdf
- [32] N. Desai, « Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel (Abraxane®) », in *Albumin in Medicine*, M. Otagiri et V. T. G. Chuang, Éd. Singapore: Springer Singapore, 2016, p. 101-119. doi: 10.1007/978-981-10-2116-9_6.
- [33] D. Lopez-Trabada Ataz, S. Dumont, et T. André, « Le nab-paclitaxel », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 102, n° 6, p. 568-576, juin 2015, doi: 10.1016/j.bulcan.2015.03.020.
- [34] E. R. Gardner *et al.*, « Randomized Crossover Pharmacokinetic Study of Solvent-Based Paclitaxel and nab -Paclitaxel », *Clin. Cancer Res.*, vol. 14, n° 13, p. 4200-4205, juill. 2008, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4592.
- [35] D. W. Nyman *et al.*, « Phase I and Pharmacokinetics Trial of ABI-007, a Novel Nanoparticle Formulation of Paclitaxel in Patients With Advanced Nonhematologic Malignancies », *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, n° 31, p. 7785-7793, nov. 2005, doi: 10.1200/JCO.2004.00.6148.
- [36] J. Wu, « The Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect: The Significance of the Concept and Methods to Enhance Its Application », *J. Pers. Med.*, vol. 11, n° 8, p. 771, août 2021, doi: 10.3390/jpm11080771.
- [37] N. Desai *et al.*, « Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. », *Clin. Cancer Res.*, vol. 12, n° 4, p. 1317-1324, févr. 2006, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1634.
- [38] S. Shikanov, A. Shikanov, O. Gofrit, A. Nyska, B. Corn, et A. J. Domb, « Intratumoral Delivery of Paclitaxel for Treatment of Orthotopic Prostate Cancer », *J. Pharm. Sci.*, vol. 98, n° 3, p. 1005-1014, mars 2009, doi: 10.1002/jps.21492.
- [39] K. W. Li *et al.*, « Polylactofate Microspheres for Paclitaxel Delivery to Central Nervous System Malignancies ».
- [40] D. K. Armstrong, G. F. Fleming, M. Markman, et H. H. Bailey, « A phase I trial of intraperitoneal sustained-release paclitaxel microspheres (Paclimer®) in recurrent ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study », *Gynecol. Oncol.*, vol. 103, n° 2, p. 391-396, nov. 2006, doi: 10.1016/j.ygyno.2006.02.029.
- [41] J. Zhang *et al.*, « Paclitaxel liposome for injection (Lipusu) plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in the first-line treatment of locally advanced or metastatic lung squamous cell carcinoma: A multicenter, randomized, open-label, parallel controlled clinical study », *Cancer Commun.*, vol. 42, n° 1, p. 3-16, janv. 2022, doi: 10.1002/cac2.12225.
- [42] L. R. Duska *et al.*, « A phase Ib/II and pharmacokinetic study of EP0057 (formerly CRLX101) in combination with weekly paclitaxel in patients with recurrent or persistent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer », *Gynecol. Oncol.*, vol. 160, n° 3, p. 688-695, mars 2021, doi: 10.1016/j.ygyno.2020.12.025.

- [43] S. Ezrahi, A. Aserin, et N. Garti, « Basic principles of drug delivery systems – the case of paclitaxel », *Adv. Colloid Interface Sci.*, vol. 263, p. 95-130, janv. 2019, doi: 10.1016/j.cis.2018.11.004.
- [44] J. Zhai *et al.*, « *In Vitro* and *In Vivo* Toxicity and Biodistribution of Paclitaxel-Loaded Cubosomes as a Drug Delivery Nanocarrier: A Case Study Using an A431 Skin Cancer Xenograft Model », *ACS Appl. Bio Mater.*, vol. 3, n° 7, p. 4198-4207, juill. 2020, doi: 10.1021/acsabm.0c00269.
- [45] M. Alavi et A. Nokhodchi, « Micro- and nanoformulations of paclitaxel based on micelles, liposomes, cubosomes, and lipid nanoparticles: Recent advances and challenges », *Drug Discov. Today*, vol. 27, n° 2, p. 576-584, févr. 2022, doi: 10.1016/j.drudis.2021.10.007.
- [46] F. Y. Alqahtani, F. S. Aleanizy, E. El Tahir, H. M. Alkahtani, et B. T. AlQuadeib, « Paclitaxel », in *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, vol. 44, Elsevier, 2019, p. 205-238. doi: 10.1016/bs.podrm.2018.11.001.
- [47] M. E. de Jonge, A. DR. Huitema, J. HM. Schellens, S. Rodenhuis, et J. H. Beijnen, « Population pharmacokinetics of orally administered paclitaxel formulated in Cremophor EL », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 59, n° 3, p. 325-334, mars 2005, doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02325.x.
- [48] T. Zhang *et al.*, « Novel oral administrated paclitaxel micelles with enhanced bioavailability and antitumor efficacy for resistant breast cancer », *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 150, p. 89-97, févr. 2017, doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.11.024.
- [49] M.-H. Ryu *et al.*, « A Phase I/IIa Study of DHP107, a Novel Oral Paclitaxel Formulation, in Patients with Advanced Solid Tumors or Gastric Cancer », *The Oncologist*, vol. 22, n° 2, p. 129-e8, févr. 2017, doi: 10.1634/theoncologist.2016-0273.
- [50] A. Sparreboom *et al.*, « Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 94, n° 5, p. 2031-2035, mars 1997, doi: 10.1073/pnas.94.5.2031.
- [51] M. van Eijk *et al.*, « Development of a population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for various oral paclitaxel formulations co-administered with ritonavir and thrombospondin-1 based on data from early phase clinical studies », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 90, n° 1, p. 71-82, juill. 2022, doi: 10.1007/s00280-022-04445-z.
- [52] GEPK, coordonné par Etienne Chatelut, *Pharmacocinétique : les fondamentaux*. Edimark.
- [53] I. Rajman, « PK/PD modelling and simulations: utility in drug development », *Drug Discov. Today*, vol. 13, n° 7-8, p. 341-346, avr. 2008, doi: 10.1016/j.drudis.2008.01.003.
- [54] MathWorks, « Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) ». <https://fr.mathworks.com/discovery/pharmacokinetic.html> (consulté le 3 janvier 2023).
- [55] G. J. Fetterly *et al.*, « Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Neutropenia during Phase I Development of Liposome-Entrapped Paclitaxel », *Clin. Cancer Res.*, vol. 14, n° 18, p. 5856-5863, sept. 2008, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1046.
- [56] R. Lee, « PK/PD modelling to advance the preclinical development of a novel nano-based anticancer drug ».

- [57] R Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.R-project.org/>
- [58] F. Gattacecca, « Individual PK ». Enseignement Master 2 Pharmacocinétique, 2022 2021.
- [59] « Monolix, Lixoft product », *Lixoft.com*. <https://lixoft.com/products/monolix/>
- [60] F. Gattacecca, « Population approach ». Enseignement Master 2 Pharmacocinétique, 2022 2021.
- [61] S. Urien, « La pharmacocinétique de population, aspects fondamentaux ». *La Lettre du Pharmacologue*, mai 2003.
- [62] N. Simon, *Pharmacocinétique de population - Introduction à Nonmem*, Solal. 2006.
- [63] F. Gattacecca, « Bases of modelling ». Enseignement Master 2 Pharmacocinétique, 2022 2021.
- [64] M. Bergstrand, A. C. Hooker, J. E. Wallin, et M. O. Karlsson, « Prediction-Corrected Visual Predictive Checks for Diagnosing Nonlinear Mixed-Effects Models », *AAPS J.*, vol. 13, n° 2, p. 143-151, juin 2011, doi: 10.1208/s12248-011-9255-z.
- [65] H. A. Van Den Berg, « Occam's Razor: From Ockham's via Moderna to Modern Data Science », *Sci. Prog.*, vol. 101, n° 3, p. 261-272, sept. 2018, doi: 10.3184/003685018X15295002645082.
- [66] M. T. Huizing *et al.*, « Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum-pretreated ovarian cancer patients. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 11, n° 11, p. 2127-2135, nov. 1993, doi: 10.1200/JCO.1993.11.11.2127.
- [67] N. André, M. Carré, et E. Pasquier, « Metronomics: towards personalized chemotherapy? », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 11, n° 7, Art. n° 7, juill. 2014, doi: 10.1038/nrclinonc.2014.89.
- [68] « NCA Parameters », *Lixoft.com*. <https://pkanalix.lixoft.com/nca-parameters/>

Annexes

Name	unités	Description
Lambda_z	1/temps	Constante de premier ordre associée à la partie terminale de la courbe (log-linéaire) estimée par régression linéaire du temps vs logarithme de la concentration.
t _{1/2}	temps	Demi-vie terminale. $t_{1/2} = \ln(2)/\text{Lambda_z}$
Tlast	temps	Temps de la dernière concentration mesurée.
Clast_obs	quantité/volume	Dernière concentration mesurée.
Cmax	quantité/volume	Concentration maximale observée (à Tmax). Si non unique, le premier maximum est utilisé. Concentration à t = 0.
C0	quantité/volume	S'il n'y a pas d'observation à t = 0, alors : - IV bolus : Regression log-linéaire des 2 premiers points pour extrapoler C0 - Extravasculaire et perfusion : pour une dose unique : concentration = 0 pour un état d'équilibre : le minimum observé pendant l'interdose.
AUClast	temps.quantité/volume	Aire sous la courbe des temps de dosage jusqu'à la dernière concentration mesurée. Calcul selon la méthode d'intégration choisie.
AUCINF_obs	temps.quantité/volume	AUC des temps mesurés extrapolés jusqu'à l'infini basé sur la dernière concentration observée Clast $\text{AUCINF_obs} = \text{AUClast} + \text{Clast}/\text{Lambda_z}$
MRTINF_obs	temps	[si IV] Temps moyen de résidence moyen extrapolé vers l'infini utilisant Clast_obs $\text{MRTINF_obs_iv} = \text{AUMCINF_obs}/\text{AUCINF_obs} - \text{TI}/2$, où TI représente la durée de perfusion.
Vz_obs	volume	[si IV] Volume de distribution associé à la pente terminale. $\text{Vz_obs} = \text{Dose}/\text{Lambda_z}/\text{AUCINF_obs}$
Vz/F_obs	volume	[si extravasculaire] Volume de distribution apparent : Volume de distribution associé à la pente terminale divisé par F (biodisponibilité). $\text{Vz}/\text{F_obs} = \text{Dose}/\text{Lambda_z}/\text{AUCINF_obs}$
Cl_obs	volume/temps	[si IV] Clairance (basé sur Clast) $\text{Cl_obs} = \text{Dose}/\text{AUCINF_obs}$
Cl/F_obs	volume/temps	[si extravasculaire] Clairance sur F (biodisponibilité) - basé sur Clast $\text{Cl}/\text{F_obs} = \text{Dose}/\text{AUCINF_obs}$
Vss_obs	volume	[Si IV] Estimation du volume de distribution à l'état d'équilibre basé sur la dernière concentration. $\text{Vss_obs} = \text{MRTINF_obs} * \text{Cl_obs}$

Annexe A : Description des paramètres PK estimés par PKanalix

Paramètres avec unités et mode de calcul de PKanalix [68]

[LONGITUDINAL]

input = {V1, Vb, k12, k21, ke, ka, kb1, kab}

PK:

```
depot (adm = 1, target = A1) ; PTX IV
depot (adm = 2, target = A1, ka, p = 0.31) ; PTX SC
depot (adm = 3, target = Ab) ; PAAm IV
depot (adm = 4, target = Ab, ka = kab, p = 0.84) ; PAAm SC
```

EQUATION:

$t_0 = 0$

$Ab_0 = 0$

$A1_0 = 0$

$A2_0 = 0$

$ddt_Ab = - kb1*Ab$

$ddt_A1 = k21*A2 - k12*A1 - ke*A1 + kb1*Ab$

$ddt_A2 = k12*A1 - k21*A2$

$C1 = A1/V1$

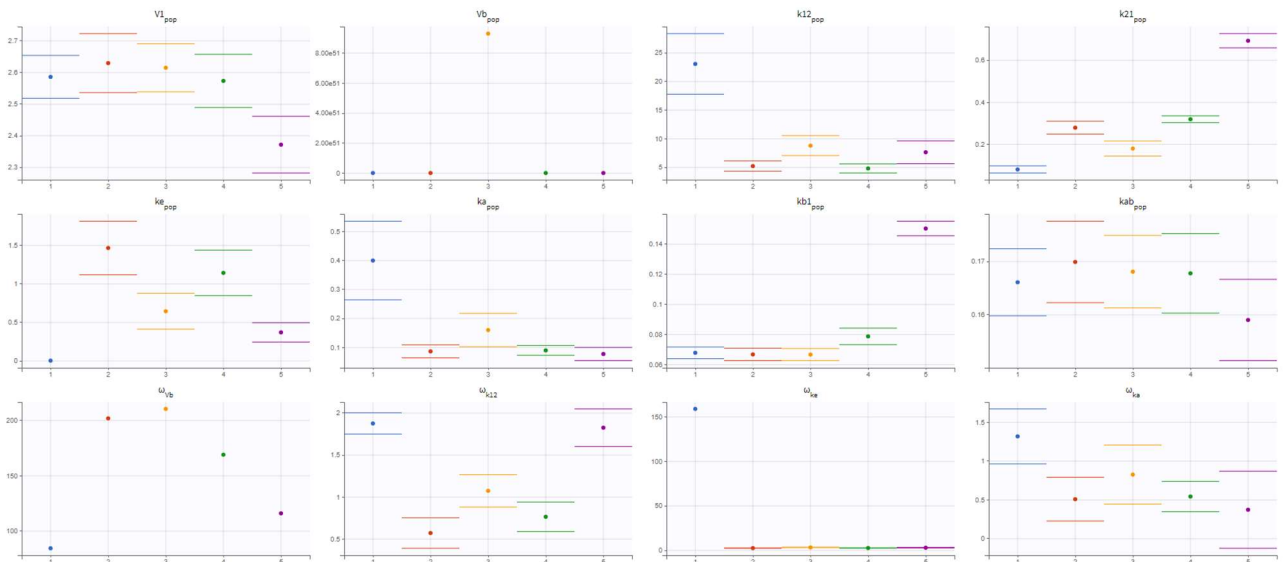
$Cb = Ab/Vb$

$C = C1 + (Cb*Vb)/V1$

OUTPUT:

output={C}

Annexe B : Code de la structure du modèle RM retenu



Annexe C : Assessment test du modèle RM retenu


```

DESCRIPTION:
PTX IV and PAAm SC, MS method
The PK model has a central compartment (volume V), a peripheral compartment
(rate of transfer to and from k12 and k21), and a linear elimination (elimination rate ke).
F "bioavailability" between PTX IV et PAAm SC, kb rate between Aab (PAAm-PTX SC) and A1.

[LONGITUDINAL]
input = {V1, k12, k21, ke, kb}

PK:
depot (adm = 1, target = A1) ; PTX IV
depot (adm = 2, target = A1, ka = kb, p=0.36) ; PAAm-PTX SC

EQUATION:
t_0 = 0
A1_0 = 0
A2_0 = 0

ddt_A1 = k21*A2 - k12*A1 - ke*A1
ddt_A2 = k12*A1 - k21*A2

C = A1/V1

OUTPUT:
output={C}

```

Annexe D : Code de la structure du modèle MS retenu

```

[LONGITUDINAL]
input = {V1, k12, k21, ke, kb, gamma, beta, E0, lambda}

PK:
depot (adm = 1, target = A1) ; PTX IV
depot (adm = 2, target = A1, ka = kb, p=0.36) ; PAAm-PTX SC

EQUATION:

;===== PK part of the model
t_0 = 0
A1_0 = 0
A2_0 = 0

ddt_A1 = k21*A2 - k12*A1 - ke*A1
ddt_A2 = k12*A1 - k21*A2

C1 = A1/V1

;===== PD part of the model

TV_0 = 10
tstart = 17

if t < tstart
    E = 0
else
    E = E0 * exp(((t-tstart)/lambda) * log(2))
end

ddt_TV = ((beta*gamma) - beta*log((TV/TV_0))) * TV - E + C1* TV

OUTPUT:
output={TV}

```

Annexe E : Code de la structure du modèle PK/PD MS

```

[LONGITUDINAL]
input = {V1, Vb, k12, k21, ke, ka, kb1, kab, gamma, beta, E0, lambda}

PK:
depot (adm = 1, target = A1) ; PTX IV
depot (adm = 2, target = A1, ka, p = 0.31) ; PTX SC
depot (adm = 3, target = Ab) ; PAAm IV
depot (adm = 4, target = Ab, ka = kab, p = 0.84) ; PAAm SC

EQUATION:
;===== PK part of the model
t_0 = 0
Ab_0 = 0
A1_0 = 0
A2_0 = 0

ddt_Ab = - kb1*Ab
ddt_A1 = k21*A2 - k12*A1 - ke*A1 + kb1*Ab
ddt_A2 = k12*A1 - k21*A2

C1 = A1/V1
Cb = Ab/Vb
C = C1 + Cb
;===== PD part of the model
TV_0 = 10
tstart = 17

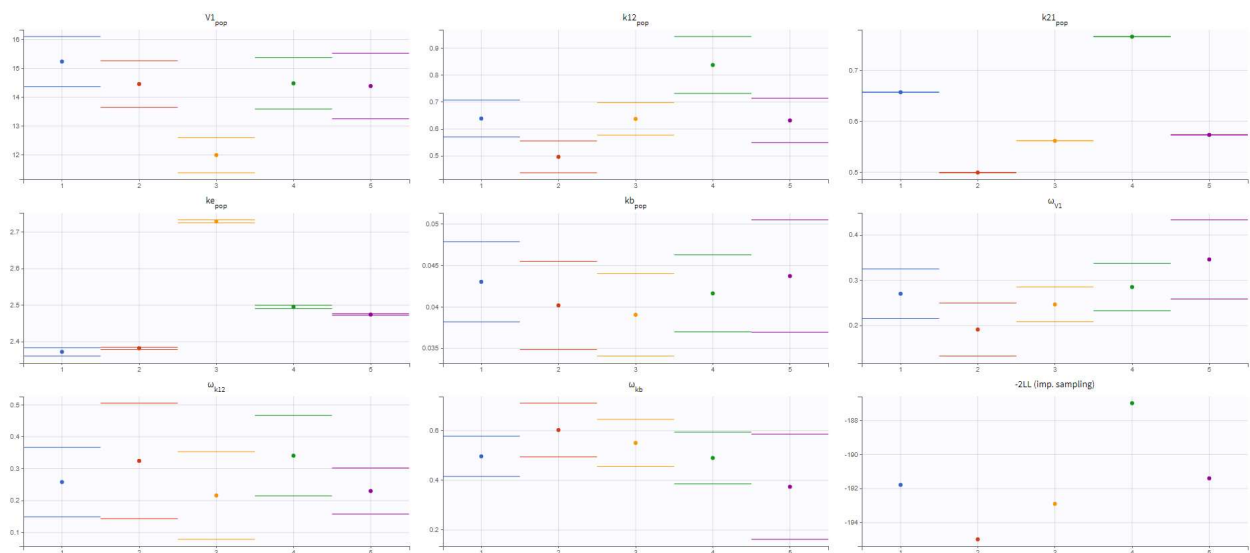
if t < tstart
  E = 0
else
  E = E0 * exp(((t-tstart)/lambda) * log(2))
end

ddt_IV = ((beta*gamma) - beta * log((TV/TV_0))) * IV - E * C1 * TV

OUTPUT:
output={TV}

```

Annexe F : Code de la structure du modèle PK/PD RM



Annexe G : Assessment test du modèle MS retenu

Abstract

PK/PD modeling of an anticancer agent polymer for its clinical development

Paclitaxel is one of the many major treatments available for solid tumors. Like many chemotherapies, it causes many side effects and has restrictive and costly administration methods. It is with this in mind that a polymer prodrug of paclitaxel has been developed, to have a formulation that is not only more effective and less harmful and allows administration by the subcutaneous route. Any new formulation resulting in a different pharmacokinetic profile, we have therefore studied and modeled the pharmacokinetics of this prodrug and estimated the new pharmacokinetic parameters. From these results, we have developed a PK/PD model which allows us, from a given dosage regimen, to simulate the pharmacokinetic profile and the effect profile on tumors and thus be able to propose a optimal dosage regimen for continuing pre-clinical trials in mice.

KEY WORDS: Paclitaxel, polymer prodrug, modelling, pharmacokinetics, pharmacodynamics, PK/PD