

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE : 2014

THÈSE 2014 TOU3 2043

# THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
par

Caroline MARCHAND-DINOIR

## **APPLICATION DE LA MODÉLISATION BASÉE SUR LA PHYSIOLOGIE À L'ÉTUDE D'UNE PHARMACOCINÉTIQUE NON LINEAIRE**

le 30 juin 2014

Directeur de thèse : Pr Georges HOUIN

---

HOUIN Georges	Professeur des Universités	Président du Jury
HERMANN Philippe	Dir. Développement Pharmacocinétique Laboratoires Pierre Fabre	1 <sup>er</sup> Assesseur
DEL FRARI Laurence	Responsable Modélisation Pharmacocinétique Laboratoires Pierre Fabre	2 <sup>ème</sup> Assesseur

---

## **RÉSUMÉ :**

La modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) permet, à partir d'une base de données physiologiques et de données physicochimiques, *in vitro* et *in vivo* de simuler les concentrations plasmatiques et tissulaires attendues suite à l'administration de différentes doses, suivant divers modes d'administration et voies d'administration auprès de diverses populations. Les phases d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) y sont finement et mécaniquement décrites. Les modèles PBPK trouvent leurs applications tout au long du cycle de vie du médicament : « *in vitro in vivo* extrapolation », détermination des doses à administrer, optimisation des protocoles d'essais cliniques, essais cliniques sur des populations virtuelles, prédiction et évaluation d'interactions médicamenteuses.

La molécule étudiée, issue de la recherche des Laboratoires Pierre Fabre, a montré, lors de l'étude « first in human » en doses uniques croissantes, une augmentation de sa biodisponibilité et une diminution de sa clairance avec l'augmentation des doses. GastroPlus®, logiciel dédié à la modélisation PBPK a permis, selon la méthode du « learn and confirm », d'obtenir un modèle permettant de décrire et expliquer la non linéarité de la pharmacocinétique de la molécule étudiée sur l'intervalle de doses testées, par l'évolution conjointe de la biodisponibilité et de la clairance, engendrée par un phénomène d'auto-inhibition.

---

**TITRE ET RESUMÉ EN ANGLAIS :** Voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** PHARMACIE

---

**MOTS CLÉS :** PHARMACOCINETIQUE, MODELISATION, METABOLISME, PBPK, ADME, GASTROPLUS®

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier – Toulouse III  
Faculté des sciences pharmaceutiques  
35, Chemin des Maraîchers  
31062 Toulouse cedex 09 - France

---

**DIRECTEUR DE THÈSE :** Professeur Georges HOUIN