

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2019-2020

N° 96

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Yacout DIOURI AYAD née le 27/09/1995 à Casablanca

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/11/2019

**PHARMACOCINETIQUE DU
CETUXIMAB DANS LE TRAITEMENT
DU CANCER COLORECTAL**

JURY

Président : Pr. Véronique MAUPOIL, Professeur, UFR des sciences pharmaceutiques. –
TOURS

Membres : Dr. David TERNANT, MCU-PH, Faculté de Médecine – TOURS
Pr. Gilles THIBAUT, PU-PH, UFR des sciences pharmaceutiques. – TOURS
Dr. Guillaume BRACHET, AHU, Faculté de Médecine – TOURS

*Je dédie cette thèse à mes parents sans qui rien de tout ça n'aurait été possible.
Je vous remercie d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci pour tout votre amour, vos
sacrifices et votre soutien sans faille. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'encourager
chaque jour à poursuivre mes rêves et mes objectifs.
Je vous aime.*

ANNEE : 2019 - 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE
 DENEVAULT
 DOUZIECH-EYROLLES
 DUMAS
 GERMON
 GLEVAREC
 HERVE-AUBERT
 JUSTE
 LAJOIE
 LANOUE
 MARC
 MARCHAIS
 MAVEL
 MUNNIER
 OMBETTA-GOKA
 OUDIN
 PASQUALIN
 PRIE
 RESPAUD
 SOUCE
 TAUBER
 VELGE-ROUSSEL
 VERCOUILLIE
 VERGOTE
 VIERRON
 ZHANG

Pierre-Olivier
 Caroline
 Laurence
 Jean-François
 Stéphanie
 Gaëlle
 Katel
 Matthieu
 Laurie
 Arnaud
 Jillian
 Hervé
 Sylvie
 Emilie
 Jean-Edouard
 Audrey
 Côte
 Gildas
 Renaud
 Martin
 Clovis
 Florence
 Johnny
 Jackie
 Emilie
 Bei-Li

CHIMIE THERAPEUTIQUE
 CHIMIE THERAPEUTIQUE
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE L.
 BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLO
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALE
 PHARMACIE GALENIQUE
 CHIMIE THERAPEUTIQUE
 PHARMACIE GALENIQUE
 CHIMIE ORGANIQUE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 PHARMACOLOGIE
 CHIMIE ORGANIQUE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE L.
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
 PHARMACOLOGIE

I DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON

Sylvie

INSERM

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC
 MOIRE

Marie-Noëlle
 Nathalie

INRA
 INRA

I PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

3 AHU

FOUCAULT
 FOUCAULT-FRUCHARD
 MARLET

Amélie
 Laura
 Julien

HEMATOLOGIE
 PHARMACIE CLINIQUE
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIO

4 ATER

BILLET
 DRIOUCH
 LAKHRIF
 VERGES

Kevin
 Abderrazzak
 Zineb
 Valentin

BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
 FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 22/11/2019

L'étudiant
Mme Yacout Diouri ayad

Le Doyen de la Faculté
Mme Véronique Maupoil

Remerciements

Je remercie vivement Madame le Professeur MAUPOIL d'avoir accepté de présider mon jury et de juger mon travail.

Je remercie vivement Messieurs THIBAUT et BRACHET pour avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Je tiens également à remercier très sincèrement mon directeur de thèse Monsieur TERNANT David de m'avoir proposé un tel sujet. Malgré tes nombreuses fonctions tu as toujours su être disponible et m'accorder de ton temps pour m'expliquer en détail en quoi consiste la modélisation pharmacocinétique.

Je tiens à remercier vivement Mr PAINAUD pour m'avoir accueillie dans son laboratoire. Je remercie également Céline pour ta bonté et ta gentillesse et Olivier LE TILLY pour tes conseils et la précieuse aide que tu m'as apporté tout au long de la préparation de cette thèse.

Je remercie énormément mon frère Sidi Mohamed. Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous les sentiments d'amour et de tendresse que j'ai envers toi. Merci d'avoir toujours été là. Merci pour ton soutien et pour toute l'aide que tu m'as apportée. Tu as su m'accompagner à chaque étape de ma vie et dans toutes les épreuves et je ne te remercierai jamais assez pour ça. Tu es source d'exemple pour moi.

Je tiens également à remercier ma sœur et meilleure amie Salma, tu es le rayon de soleil qui illumine mes journées. Par ta maturité tu as toujours trouvé les mots pour m'encourager. Tu es mon cadeau du ciel. Merci pour l'immense joie que tu me procures.

Merci à ma très chère Radia, tu as toujours été là à mes petits soins, merci pour ta tendresse, ta générosité et ton soutien.

À la mémoire de mes deux grands-pères qui veillent sur moi de la haut et pour qui j'ai une pensée très spéciale.

Merci à ma très chère grand-mère Lalla Mama, tu es non seulement ma grand-mère mais aussi une grande amie pour moi. Merci de toujours prier pour moi et m'apporter ton soutien.

Merci à ma très chère grand-mère Lalla Aicha. Merci de toujours trouver les mots qui m'apaisent, merci d'être mon ange gardien, merci pour tout toute la bonté et la générosité que tu dégages et qui me fait du bien. Enfin merci pour toutes tes prières. Tu es une énorme source d'inspiration pour moi.

J'ai une pensée pour la famille DIOURI et KSIKES, mes oncles, tantes, cousins et cousines mais aussi mes petits neveux que j'affectionne énormément.

Merci à ma meilleure amie, Ghizlane EL ALAOUI, tu es quelqu'un que j'estime énormément de par tes valeurs et tes principes. Merci pour ta bonté et ta bienveillance. Merci d'avoir toujours été là pendant les bons et les mauvais moments. Merci d'être la personne formidable que tu es.

Merci à ma meilleure amie, Maya BENNANI, merci pour tout l'amour et la bonté que tu dégages. Tu m'as été d'un énorme soutien. Merci pour ton incroyable bienveillance. Merci de toujours avoir été à l'écoute et de toujours faire de ton mieux pour m'aider à aller de l'avant.

Merci à ma meilleure amie, Yasmine CHRAIBI avec qui j'ai eu la chance de partager ma première année à Tours, ces souvenirs sont et seront gravés dans ma mémoire. Merci pour ton précieux soutien tout au long de ces 6 années. Tu m'es et m'as toujours été d'une aide inestimable. Merci de toujours me pousser à aller de l'avant et à donner le meilleur de moi-même.

Merci à mon binôme de cœur, Ghita AFILAL, je ne peux pas penser à ces années d'études sans penser à toi. On a été main dans la main pendant près de 6 ans. Ces milliers de souvenirs qu'on a créés ont une place énorme dans mon cœur. Merci d'avoir toujours été là. Merci de toujours avoir cru en moi, saches que je crois tout autant en toi et je t'envoie tout le courage du monde pour cette dernière année de médecine.

Merci à Samia BENCHEKROUN, pour laquelle j'ai une pensée particulière pour cette année de concours de médecine. Merci pour tes précieux conseils et ta précieuse aide pendant toutes ces années.

Merci à ma formidable amie, Saida SEMLALI, nous avons commencé ces années de pharmacie ensemble et nous les finissons ensemble. Merci pour le soutien que tu m'as apporté et ce notamment pendant cette dernière année. Merci de m'avoir soutenu et d'avoir été là pour moi quand j'en avais besoin.

Merci à Sofia pour ta joie de vivre et ta bonne humeur et Chadia pour ta bienveillance.

Merci Hicham BENCHEKROUN pour cette belle amitié. Merci pour ton soutien tout au long de ces 6 années. Merci d'avoir été présent quand j'en ai eu besoin et de m'avoir aidé à sauver les meubles plus d'une fois ;).

Merci à mon meilleur ami, TAHIRI Moulay, ça va faire bientôt 8 ans que j'ai la chance et le privilège de t'avoir comme meilleur ami. Tu as su m'être d'un soutien remarquable. Tu as toujours su faire passer mes besoins en priorité même devant tes propres besoins et je te remercie pour ça aussi.

Merci à mes deux merveilleuses amies que j'ai eu la chance de découvrir à Tours, Coline DURANT et Eugénies LANSON qui m'ont soutenue et épaulée pendant ces années. Merci d'être les superbes amies que vous êtes.

Je tiens également à remercier toute la TEAM TCHOURS de m'avoir accompagnée pendant toutes ces années et avec qui j'ai créé des souvenirs inoubliables et notamment Kamil, Yassine, Nacer, Ahmed, Audrey, Iyad, Yanis, Mamoun et tous les autres.

Table des matières

Tables des matières	10
Liste des abréviations.....	15
Liste des figures	17
Liste des tableaux.....	18
1 Introduction.....	19
1.1 Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique	19
1.2 Mécanismes impliqués dans la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux.....	21
1.3 Le cetuximab	23
1.3.1 Mécanisme d'action du cetuximab	23
1.3.2 Indications et posologie du cetuximab.....	24
1.3.3 Effets indésirables du cetuximab	25
1.3.4 Mesure des concentrations sériques de cetuximab	25
2 Modélisation pharmacocinétique	27
2.1 Modélisation pharmacocinétique par approche non compartimentale.....	27
2.2 Modélisation pharmacocinétique par approche compartimentale.....	27
2.2.1 Modélisation par approche monocompartimentale.....	28
2.3 Modélisation par approche bicompartimentale avec constantes de transfert d'ordre 1 ..	29
2.3.1 Modèles avec élimination non-linéaire	30
3 Principes de modélisation - approche de population	35
3.1 Approche individuelle	35
3.2 Approche de population	35
3.3 Modèles hiérarchiques.....	36
3.3.1 Modèle structural	36
3.3.2 Modèle de variabilité interindividuelle.....	37
3.3.3 Modèle d'erreur résiduel.....	37
3.3.4 Covariables	39
3.4 Diagnostic et validation des modèles	41
3.4.1 Analyse graphique	41
3.4.2 Analyse numérique	42
4 Contexte et objectifs	43
5 Méthodes.....	45
5.1 Données de patients.....	45
5.2 Choix du modèle structural	47
5.3 Choix du modèle de variabilité interindividuelle et d'erreur résiduelle.....	47

5.4	Inclusion des covariables	47
6	Résultats	49
6.1	Développement du modèle de base	49
6.2	Inclusion des covariables	49
6.3	Modèle pharmacocinétique de base	52
6.3.1	Estimation des paramètres	52
6.3.2	Analyse graphique des résultats	54
7	Discussion	59
8	Bibliographie	61

Liste des abréviations

-2LL : -2 log-vraisemblance (*-2ln likelihood*)

θ_i : Vecteur des paramètres pharmacocinétiques

ω^2 : Variance interindividuelle

5-FU : 5 fluoruracile

AcMo : Anticorps monoclonaux

ADA : *Antidrug Antibodies*

AIC : *Akaike's Information Criterion*

AIC : Akaike's information criterion

AUC ou ASC : Aire sous la courbe

C : Concentration du médicament

C(t) : Concentration de principe actif en fonction du temps

C_0 : Concentration du médicament au temps $t = 0$

CDR : *Complementarity Determing Region*

CL : la clairance d'élimination du médicament

CRP : Protéine C-réactive

CV : Coefficient de variation

D : Dose de principe actif administrée

EGF : Facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor*).

EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor Receptor)

ELISA : Dosage d'immunoabsorption par enzyme (*Enzyme linked Immunosorbent Assay*)

Et (θ_i) : Ecart-type empirique des valeurs prises par les paramètres pharmacocinétiques.

Fc Rn : Récepteur Fc néonatal (Néonatal Fc Receptor)

FO : Fonction objective

GDP : Guanosine diphosphate

GTP : Guanosine triphosphate

IPRED : Prédictions individuelle (*Individual predictions*)

IV : Intraveineuse (voie)

IWRES : Résidus individuels pondérés (*Individual weighted residuals*).

k_{10} : Constante d'élimination d'ordre 1.

k_{12} : Constante de transfert d'ordre 1 du compartiment 1 vers le compartiment 2

k_{21} : Constantes de transfert d'ordre 1 du compartiment 2 vers le compartiment 1

k_e : Constante d'élimination (ordre1)
 K_M : Constante de Michaelis-Menten
 LDH : Lactate deshydrogénase
 LLOQ : « Lower limit of quantification » ou limite basse de quantification
 LOD : « Limite of détection » ou limite de détection
 LRT : test de rapport de vraisemblance
 Med : Valeur médiane
 NFS : Numération de la formule sanguine
 NK : « Natural Killer »
 NPDE : Distribution normalisée des résidus (*Normalized Prediction Distribution Error*)
 p : nombre de paramètres pharmacocinétiques
 PK : Pharmacocinétique
 PRED : Predictions de population (*Population predictions*)
 Q : Clairance intercompartimentale ou Clairance de distribution
 R.S.E. : Erreur standard relative (*Relative standard error*)
 S.E. : Erreur standard (*Standard Error*)
 $T_{1/2}$: Demi vie d'élimination du médicament, c'est le temps au bout duquel la concentration du médicament diminue de moitié
 TMDD : Target-Mediated Drug Disposition
 TNF : « Tumor Necrosis Factor » ou facteur de nécrose tumorale.
 TV : Valeur typique du paramètre (*Typical value*)
 ULOQ : « Upper limit of quantification » ou limite haute de quantification
 V_1 : Volume de distribution du compartiment central
 V_2 : Volume de distribution du compartiment périphérique
 V_D : Volume de distribution fictif
 VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor)
 V_{max} : Vitesse maximale d'élimination
 σ^2 : Variance de l'erreur résiduelle
 ω : Ecart type théoriques

Liste des figures

Figure 1 : Représentation de la structure d'une $IgG_1\kappa$

Figure 2 : Différents degrés d'immunisation des anticorps thérapeutiques

Figure 3 : Mécanisme d'action du cetuximab

Figure 4 : Représentation biologique du modèle monocompartimental après administration par voie IV

Figure 5 : Représentation biologique du modèle à deux compartiments après administration pour voie IV

Figure 6 : Représentation biologique du modèle TMDD

Figure 7 : Représentation graphique d'une cinétique d'élimination de Michaelis et Menten, d'une cinétique élimination d'ordre 0 et d'une cinétique d'élimination d'ordre 1.

Figure 8 : Concentrations prédites d'un principe actif fonction du temps après administration IV en utilisant une approche de population

Figure 9 : Représentation graphique des différents modèles d'erreur résiduels

Figure 10 : Variabilité interindividuelle et erreur résiduelle dans une représentation graphique des concentrations observées en fonction du temps dans le cas d'un sujet

Figure 11 : Les différents éléments qui influencent la valeur d'un paramètre chez un individu i sont la valeur moyenne estimée de ce paramètre par MONOLIX, l'effet de covariables qui correspondent à la variabilité expliquée, et l'effet aléatoire qui correspond à la variabilité inexpliquée

Figure 12 : Concentrations de cetuximab au court du temps chez 4 patients de l'étude pris aléatoirement

Figure 13 : Concentrations de cetuximab observées chez les patients traités par l'anticorps versus les concentrations prédites par le modèle à 2 compartiments

Figure 14 : Représentation graphique du shrinkage pour V_1 et CL (en haut) et V_2 et Q (en bas)

Figure 15 : Représentation graphique des résidus individuels pondérés en fonction du temps et de la concentration de cetuximab

Figure 16 : Distribution normalisée des résidus

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des moyennes, médiane, 1^{er} quartile et 3^{ème} quartile des doses ainsi que des covariables dans la population de l'étude. n = 67

Tableau II : Tableau des résultats de -2LL et d'AIC obtenus pour différents modèles pharmacocinétiques testés en utilisant un modèle d'erreur proportionnel.

Tableau III : Tableau des résultats de -2LL et d'AIC obtenus pour différents modèles pharmacocinétiques testés en utilisant un modèle d'erreur combiné.

Tableau IV : Paramètres pharmacocinétiques estimés par le modèle testé ainsi que les R.S.E. et les S.E. obtenus.

1 Introduction

1.1 Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique

Depuis Kohler et Milstein en 1975 (1) les progrès des recherches en biotechnologie et biomédicale ont permis de développer de nouveaux médicaments : les anticorps monoclonaux (AcMo) à usage thérapeutique parfois inclus sous le terme de « thérapies ciblées ».

Ces anticorps, ont une action ciblée permettant de concentrer, au moins en partie, l'efficacité sur la cible moléculaire ou cellulaire voulue.

La spécificité des AcMo pour leur antigène-cible, l'étendue du répertoire antigénique ciblé, ainsi que les capacités effectrices recrutées par ces derniers, en font des agents thérapeutiques souvent très efficaces (2). C'est pourquoi les AcMo utilisés en thérapeutique constituent une classe de choix et ont révolutionné la prise en charge de nombreuses pathologies comme les cancers, les maladies inflammatoires ou encore les maladies auto-immunes. L'étendue du répertoire antigénique ciblé disponible aujourd'hui fait que les AcMo font partie intégrante de stratégies thérapeutiques de plus en plus nombreuses et dans des domaines thérapeutiques de plus en plus variés.

Il existe en particulier un grand nombre d'AcMo anticancéreux. Trois d'entre eux sont particulièrement utilisés dans le traitement du cancer colorectal : le bévacizumab, qui cible le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), le cetuximab et le panitumumab, qui ciblent tous deux le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Tous les AcMo utilisés en thérapeutique commercialisés sont des IgG. La plupart sont des IgG1 (comme le bevacizumab ou le cetuximab), certains sont des IgG2 (comme le panitumumab) ou encore des IgG4. Les IgG sont constitués de deux portions Fab (« *antigen binding* » se fixant avec grande affinité et spécificité sur l'antigène, et d'une portion Fc (« *crystallizable* ») responsable des propriétés effectrices et de leurs propriétés pharmacocinétiques (*figure 1*).

Ils sont constitués de deux chaînes lourdes (H) et de deux chaînes légères (L). À l'extrémité des portions Fab se trouvent les domaines (VH et VL) qui portent chacun 3 CDR (« *complementarity determining region* »). Les 6 CDR de l'Ac représentent le site de reconnaissance de l'épitope sur l'antigène : le paratope (*Figure 1*). (3)

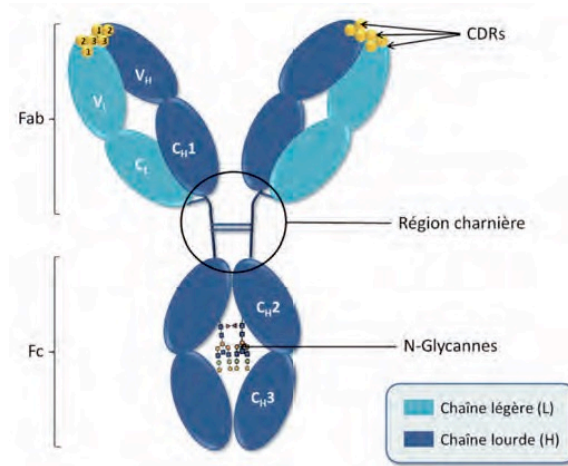


Figure 1 : Représentation de la structure d'une Ig G₁κ (2)

La fixation des AcMo sur l'antigène entraîne sa neutralisation. Pour certains d'entre eux, ils peuvent aussi recruter les effecteurs du système immunitaire dont les macrophages, les cellules NK « *natural killer* » et le système du complément. Ils permettent ainsi l'élimination des cellules exprimant ces antigènes.

Les premiers AcMo étaient d'origine purement murine. Ils présentaient une demi-vie courte, un faible recrutement des effecteurs immunitaires et étaient fortement immunogènes. Grâce aux progrès de la biotechnologie, les anticorps chimériques (suffixe : -ximab) comme le cetuximab, humanisés (suffixe : zumab) comme le bevacizumab et « totalement » humains (suffixe : -mumab ou -umab) comme le panitumumab ont été développés afin de pallier ces inconvénients (Figure 2). Toutefois, cette nomenclature est incomplète, on peut noter que l'utilisation des suffixes -ximab, -zumab, -mumab ou -umab ne permet pas de distinguer un anticorps complet (Fc et Fab) d'un fragment d'anticorps (Fab) à l'exemple du ranibizumab (Fragment d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A) ou de l'abciximab, (fragment Fab dirigé contre les récepteurs des glycoprotéines IIb/IIIa des thrombocytes).

L'utilisation de portions constantes d'origine humaine a certes permis d'augmenter l'efficacité, de prolonger la demi-vie d'élimination et de diminuer considérablement l'immunogénicité des AcMo par rapport aux AcMo murins, mais cette humanisation n'a pas permis de supprimer totalement l'immunogénicité, même pour les AcMo complètement humains. C'est le cas de l'adalimumab, AcMo anti-TNF utilisé dans les pathologies inflammatoires chroniques pour lequel près de 20% des patients s'immunisent. (2,3)

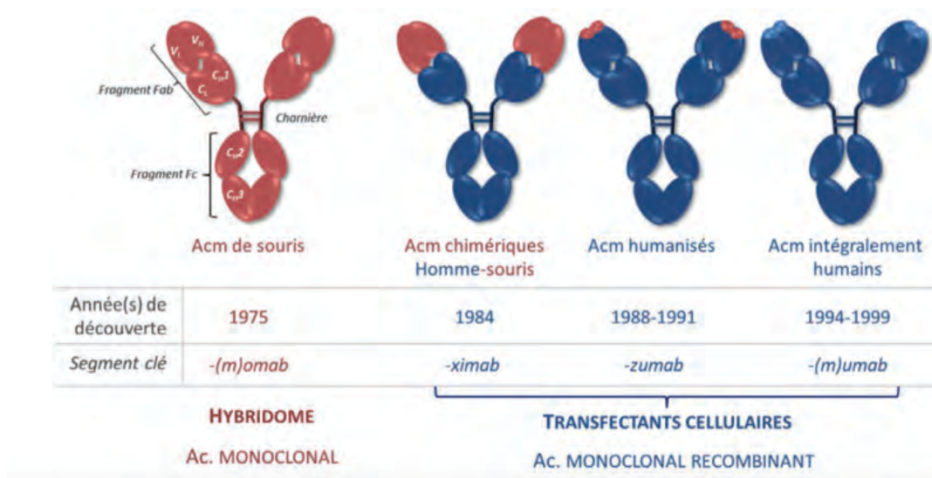


Figure 2 : Différents degrés d'immunisation des anticorps thérapeutiques (2)

1.2 Mécanismes impliqués dans la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux

Les AcMo ont une pharmacocinétique très différente des autres principes actifs (notamment les principes actifs issus de la synthèse chimique), et ce notamment par leur très longue demi-vie d'élimination (environ 3 semaines). Comme pour tous les principes actifs, leur pharmacocinétique est étudiée lors des phases initiales de leur développement clinique (phases I et II). Cependant, pour de nombreux AcMo sur le marché, la pharmacocinétique et la relation entre concentration et effet in vivo sont incomplètement connues. (4) La posologie recommandée n'est donc souvent pas optimale, et ce notamment dans le domaine de la cancérologie où le développement clinique est accéléré compte tenu de la gravité de la pathologie. (3) D'autant plus que la variabilité de la réponse clinique entre les individus est généralement importante et est influencée par la pharmacocinétique. Une meilleure connaissance de la PK est donc indispensable pour optimiser l'utilisation thérapeutique de ces anticorps. (4)

Les AcMo ne sont pas administrés par voie orale en raison de leur instabilité dans le tractus gastro-intestinal (dénaturation par pH acide ou dégradation protéolytique) et de leur absorption entérale très limitée. Cette faible perméabilité est due à leur faible lipophilie et à leur grande masse moléculaire (5,6). C'est pourquoi, la majorité des AcMo, y compris le cetuximab, sont administrés par voie intraveineuse (IV). Cette voie permet l'administration de larges volumes et une exposition rapide et complète.

De par leur grande masse moléculaire et leur caractère hydrophile, les AcMo ont une faible pénétration tissulaire et sont essentiellement confinés dans la circulation sanguine et les liquides extracellulaires. (7) Leur volume de distribution central est d'environ 3 à 4 L. En effet, dans beaucoup de tissus, les concentrations d'IgG libres sont presque dix fois plus faibles que les concentrations mesurées dans le sérum (6).

Pour ce qui est de l'élimination des anticorps, ceux-ci étant de grosses molécules, elles dépassent le seuil de filtration glomérulaire et sont principalement éliminées par catabolisme protéolytique intracellulaire après pinocytose, leur demi-vie d'élimination varie généralement de 2 à 3 semaines. (5)

Les AcMo présentent une pharmacocinétique souvent plus complexe que les petites molécules chimiques. Celle-ci est influencée par plusieurs facteurs dont la quantité d'antigènes capable de fixer l'AcMo (masse antigénique) qui est variable au cours du temps. (6,8)

Trois principales voies sont impliquées dans l'élimination des IgG et donc des AcMo :

1) L'élimination endogène. Comme les autres protéines, les IgG subissant une pinocytose non-spécifique par plusieurs types cellulaires (dont les cellules endothéliales). La pinocytose est une endocytose en phase liquide, celle-ci est réalisée par des cellules endothéliales tapissant les vaisseaux sanguins. Les IgG endocytées sont dirigées vers les lysosomes ou elles sont détruites (catabolisme endogène).

Cependant, le récepteur Fc néonatal (FcRn), exprimé dans les vésicules d'endocytose, permet de fixer les IgG endocytées, et ainsi de les protéger du catabolisme. Les IgG sont alors transportées d'un pôle à l'autre des cellules (transcytose) ou recyclées dans le sérum. Ce recyclage explique la longue demi-vie des IgG endogènes (21 jours), qui inclut les AcMo présentant une portion Fc humaine (chimériques, humanisés, humains)

2) L'élimination médiée par la cible. Cette élimination est due à la fixation de l'AcMo sur son antigène cible. Le complexe AcMo-antigène produit sera ensuite éliminé par le système immunitaire. Cette élimination médiée par la cible antigénique est saturable puisque les cibles sont en quantité finie. De plus, l'élimination médiée par la cible est variable dans le temps, puisque la quantité de cibles diminue pendant le traitement. Les aspects biologiques de l'antigène-cible, tels que sa nature soluble ou liée à la membrane, sa distribution, son niveau d'expression et son taux de renouvellement, peuvent avoir une incidence sur la part de l'élimination de l'AcMo médiée par la cible antigénique. Celle-ci est d'autant plus élevée que la quantité et/ou le taux de renouvellement des cibles est élevé, et inversement. (9)

3) Elimination liée à l'immunisation de l'organisme. Les AcMo sont des protéines étrangères qui peuvent déclencher une réponse immunitaire de l'organisme hôte contre eux. Les anticorps induits (« *antidrug antibodies* », ADA) entraînent une accélération de l'élimination des anticorps thérapeutiques et donc une diminution des concentrations. Cela peut entraîner une sous exposition et donc une diminution de leur efficacité clinique, notamment pour les AcMo anti-TNF (10–12).

1.3 Le cetuximab

Le cetuximab est un AcMo chimérique de type IgG1. Il est très utilisé dans le traitement du cancer colorectal, principalement en cas de résistance aux chimiothérapies classiques et en cas de stade avancé. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2004 et a montré une réelle efficacité dans le traitement des patients atteints de cancer colorectal au stade avancé et résistant aux chimiothérapies classiques.

Le cancer colorectal est un des cancers les plus fréquents. C'est en effet le 3^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 2^{ème} chez la femme après le cancer du sein. Il représente la 2^{ème} cause de décès par cancer en France avec 18000 victimes par an. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme. (13)

1.3.1 Mécanisme d'action du cetuximab

Le cetuximab a comme principal mécanisme d'action un antagonisme compétitif de l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF).

L'EGFR est une glycoprotéine membranaire appartenant à la famille des récepteurs ayant une activité tyrosine kinase. Celle-ci est exprimée par de nombreux types cellulaires comme la peau, les tissus épithéliaux ou les follicules pileux mais est exprimé de manière excessive dans certains types de cancers. (14) Dans les cas où l'EGFR est surexprimé il participe au développement tumoral en stimulant l'angiogenèse et l'invasion tumorale et en augmentant la croissance des cellules cancéreuse et en diminuant leur apoptose. Cette surexpression de l'EGFR peut être causée soit par la surexpression du récepteur soit par la présence de mutations somatique activatrices des molécules agissant en aval de l'EGFR à l'exemple de la mutation KRAS. Le cetuximab bloque donc l'activation ligand-dépendante de l'EGFR. L'affinité du cetuximab pour l'EGFR est supérieure à celle de l'EGF pour ce dernier. Le cetuximab entre en compétition avec l'EGF sur l'EGFR tout en ne déclenchant pas l'activité tyrosine kinase sous-jacente. En

empêchant la liaison EGF-EGFR, il empêche la dimérisation de l'EGFR et la transduction du signal anti-apoptotique (*Figure 3*). (15,16) Un autre mode d'action du cetuximab lié à sa portion Fc a été décrit. En effet, le cetuximab peut également exercer son action anti-tumorale par l'intermédiaire d'une cytotoxicité anticorps dépendante (ADCC pour « *Antibody-Dependant Cell Mediated Cytotoxicity* », *figure 3*). La portion Fc du cetuximab lié à l'EGFR permet le recrutement des cellules effectrices qui entraînent la lyse des cellules tumorales exprimant l'EGFR. (16)

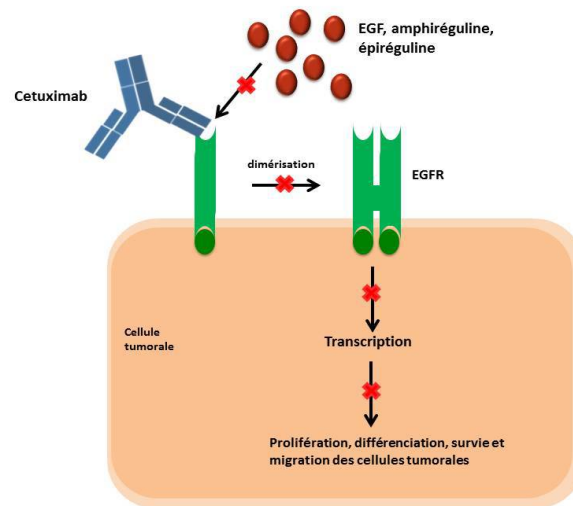


Figure 3 : Mécanisme d'action du cetuximab (17). Le cetuximab (en bleu), se fixe donc sur l'EGFR (en vert) à la place du ligand endogène, (en rouge), et empêche la dimérisation du récepteur et donc l'activation des voies de signalisation cellulaires.

1.3.2 Indications et posologie du cetuximab

Le cetuximab entraîne un allongement de la survie des patients et de leur durée de rémission pour deux types de cancers : Le cancer colorectal et les cancers des voies aérodigestives supérieures. Les essais précliniques ont démontré un clair bénéfice à son utilisation en association avec la chimiothérapie et la radiothérapie pour le traitement de ces deux types de cancers (18). Cependant, la mise en évidence d'un statut mutationnel KRAS de type sauvage est obligatoire avant l'instauration du traitement. Le gène KRAS code pour une protéine responsable de l'activation de la voie Ras/Raf/MapKinases, celle-ci oscille entre un état actif (liée au GTP) et un état inactif (liée au GDP). En cas de mutation KRAS, la protéine KRAS reste liée au GTP, entraînant une activation constitutive à l'origine d'un signal de prolifération exacerbé. Cette dernière a une activité enzymatique autonome, totalement indépendante de la fixation du ligand

(l'EGF) au récepteur (l'EGFR). (19) L'antagonisme de l'EGFR est donc inutile à ce niveau. Les chimiothérapies cytotoxiques associées sont généralement le 5-FU (5 fluorouracile) et l'Irinotécan.

Le cetuximab est administré à la dose hebdomadaire de 250 mg/m² après une dose de charge de 400 mg/m². Cependant la posologie peut être adaptée en fonction de la tolérance du patient. (20)

1.3.3 Effets indésirables du cetuximab

Les principaux effets indésirables du cetuximab sont cutanés (rash, folliculite, lésions unguéales ou péri-unguéales) et sont observés chez plus de 80% des patients. Ces manifestations sont liées au mécanisme d'action du cetuximab (antagonisme de l'EGFR au niveau des cellules épidermiques) et leur intensité est corrélée à l'activité du cetuximab et sont liées à l'inhibition de l'EGFR des cellules de l'épiderme. (15)

1.3.4 Mesure des concentrations sériques de cetuximab

Dans le cadre de ce travail, les concentrations de cetuximab ont été mesurées à l'aide de la méthode ELISA (« *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* »). ELISA est une technique de dosage immuno-enzymatique sur support solide qui permet de mesurer les concentrations de protéines en exploitant une réaction antigène-anticorps par coloration suite à une enzyme fixée sur l'anticorps. La méthode de dosage du cetuximab a été développée conformément aux recommandations publiées par le développement des méthodes d'analyse des biomolécules par fixation à un ligand (21). Les biais et les coefficients de variation (CV%) des points de gamme et des contrôles étaient inférieurs ou égal à 20%, conformément aux recommandations (De Silva et al.). La LOD (« *Limite of détection* ») ou limite de détection est de 0,053 µg/mL, la LLOQ (« *Lower limit of quantification* ») ou limite basse de quantification est de 0,177 µg/mL, en dessous de cette limite de quantification les concentrations doivent être censurées. La ULOQ (« *Upper limit of quantification* ») ou limite haute de quantification est de 19 µg/mL, lorsque la concentration sérique d'anticorps est supérieure à l'ULOQ l'échantillon doit alors être dilué au 10ème ou au 100ème.

2 Modélisation pharmacocinétique

La modélisation pharmacocinétique consiste à développer des modèles mathématiques décrivant l'évolution des concentrations d'un médicament au sein des fluides biologiques en fonction du temps et d'estimer les paramètres de ces modèles, qui permettent de quantifier les principales étapes du devenir du principe actif (absorption, distribution, élimination par métabolisme et/ ou excrétion) dans l'organisme pour, à terme, être capable de prévoir les concentrations de principe actif lorsque la dose administrée varie. Le modèle pharmacocinétique choisi pour décrire cette évolution doit être le plus précis et le plus simple possible fournissant une estimation des paramètres interprétables biologiquement. (22)

2.1 Modélisation pharmacocinétique par approche non compartimentale

L'approche non compartimentale est privilégiée lors du développement préclinique et lors des phases cliniques précoces (notamment la phase I). Cette approche permet de quantifier les paramètres pharmacocinétiques sans qu'aucune hypothèse quant à la nature des flux d'absorption, de distribution et d'élimination ne soit nécessaire. Toutefois, elle nécessite des données riches, notamment pendant la phase d'absorption et la phase d'élimination du principe actif, et homogènes d'un sujet à l'autre. Cette approche permet de déterminer l'air sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC ou AUC en anglais) et la pente d'élimination terminale. Les autres paramètres pharmacocinétiques (tels que la clairance, le volume de distribution ou la demi-vie d'élimination) sont ensuite calculés à partir de la pente et de l'AUC. (4,23)

2.2 Modélisation pharmacocinétique par approche compartimentale

Généralement, la modélisation pharmacocinétique repose sur la modélisation compartimentale. Cette approche consiste à considérer que l'organisme est comme un système séparé en plusieurs compartiments et chacun de ces compartiments représente un espace fictif pouvant correspondre à une structure ou à un ensemble de structures anatomiques ou tissulaires dans lesquels le principe actif se distribuerait de façon homogène. La vitesse de sortie d'un compartiment est proportionnelle à la quantité ou la concentration du principe actif dans ce compartiment. Ce type

de transfert est dit d'ordre 1. La description des transferts du principe actif entre les différents compartiments se fait à l'aide d'un système d'équations différentielles. La quantification des vitesses de transfert est réalisée par l'estimation des paramètres appelés constantes de transfert intercompartimentales. (4,22,23) L'approche compartimentale n'est certes pas toujours applicable, mais celle-ci présente l'avantage de pouvoir décrire et quantifier toutes les étapes de la pharmacocinétique. (4,23)(22,23)

2.2.1 Modélisation par approche monocompartimentale

Après administration en bolus IV, l'équation différentielle suivante permet de décrire la variation des concentrations du médicament au cours du temps (*figure 4*) :

$$\frac{dC}{dt} = -k_{10} \cdot C(t)$$

Où $\frac{dC}{dt}$ est la variation instantanée des concentrations au cours du temps, $C(t)$ est la concentration de principe actif en fonction du temps et k_{10} est la constante d'élimination (ordre 1). La condition initiale est $C(0) = C_0$ si l'administration a lieu en bolus IV au temps $t=0$, $C(0) = 0$ dans les autres cas.

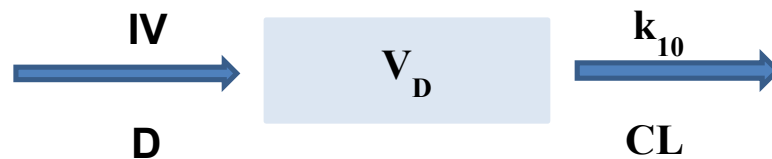


Figure 4 : Représentation biologique du modèle monocompartimental après administration par voie IV.

D est la dose de principe actif administrée, V_D est le volume de distribution fictif, CL est la clairance d'élimination du médicament et k_{10} , la constante d'élimination d'ordre 1.

Des paramètres estimés à l'aide du modèle (C_0, k_{10}), des paramètres secondaires peuvent être déduits : le volume de distribution (V_D), qui est le volume apparent dans lequel le médicament semble se distribuer de manière homogène après son administration, la clairance d'élimination (CL) qui est le volume apparent de liquide biologique épuré par l'organisme par unité de temps, la constante d'élimination (k_e) ; constante d'ordre 1 qui caractérise le flux de médicament éliminé, déduite par la formule : $k_e = CL/V_D$ et la demi-vie d'élimination $T_{1/2}$ qui est le temps au bout duquel la concentration du médicament diminue de moitié. $T_{1/2} = \ln(2)/k_e$.

2.3 Modélisation par approche bicompartimentale avec constantes de transfert d'ordre 1

La majorité des principes actifs ne diffusent pas de façon homogène, ni à la même vitesse partout dans l'organisme (*figure 5*). Le modèle bicompartimental prend en compte deux groupes de tissus ou de fluides qui ne sont pas immédiatement en équilibre : le compartiment central qui correspond le plus souvent au sang ou au sérum et le compartiment périphérique qui correspond aux tissus ou aux organes dans lesquels la concentration du médicament n'est pas immédiatement en équilibre avec celle du compartiment central. (4)

Après administration en bolus IV, la variation des concentrations du médicament au cours du temps est décrite par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dC_1}{dt} &= -k_{10} \cdot C_1 - k_{12} \cdot C_1 + k_{21} \cdot C_2 \\ \frac{dC_2}{dt} &= k_{12} \cdot C_1 - k_{21} \cdot C_2\end{aligned}$$

Où C_1 et C_2 sont respectivement les concentrations de principe actif dans les compartiments central et périphérique, k_{10} est la constante d'élimination depuis le compartiment central (d'ordre 1), k_{12} et k_{21} sont les constantes de transfert intercompartimentales (ordre 1). Les conditions initiales sont : $C_1(0) = \text{dose}/V_1$ si l'administration a lieu par bolus IV, avec V_1 le volume de distribution du compartiment central et $C_1(0)$ dans les autres cas. Dans tous les cas, $C_2(0) = 0$ si l'administration est autre qu'un bolus intraveineux.

Ce système est codé en « micro-constantes » : k_{10} , k_{12} et k_{21} . Il est possible de faire le lien entre ces micro-constantes et les paramètres « physiologiques » que sont V_1 , CL, le volume du compartiment périphérique (V_2) et la clairance intercompartimentale (Q) par les relations suivantes :

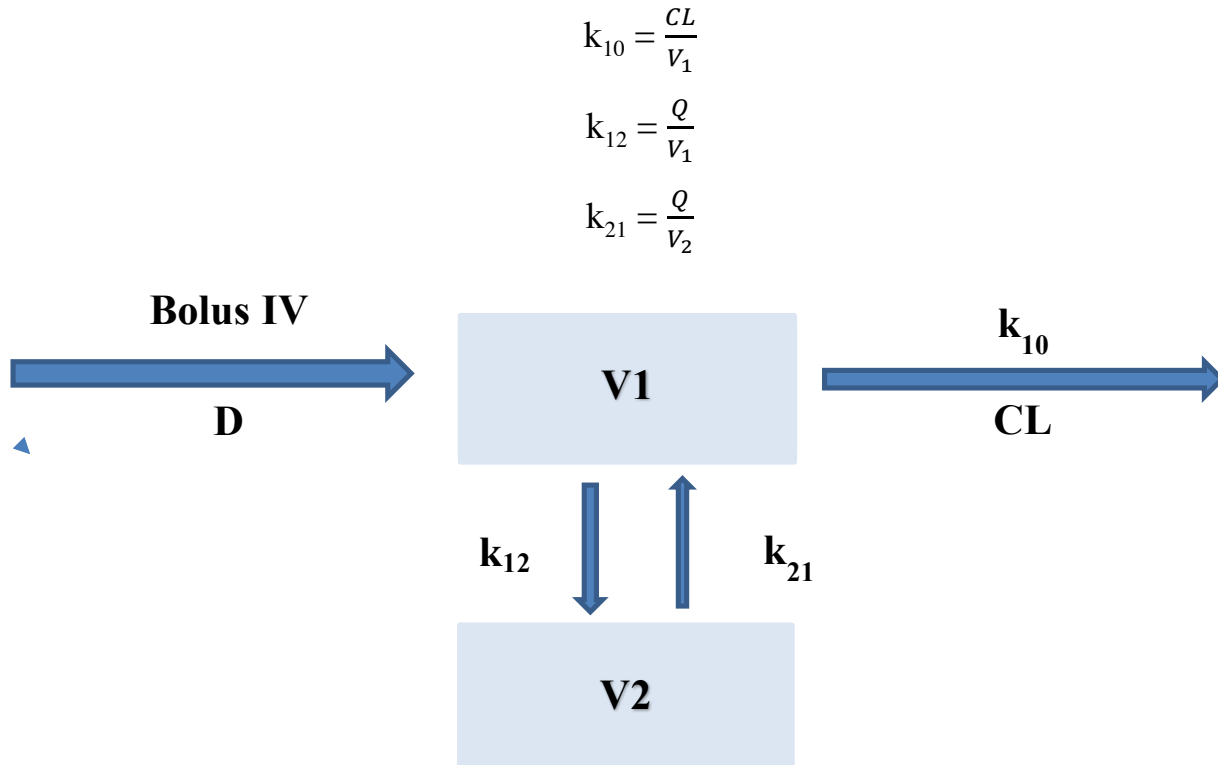


Figure 5 : Représentation biologique du modèle à deux compartiments après administration pour voie IV où D est la dose de principe actif administrée, CL est la clairance d'élimination du principe actif, V_1 et V_2 sont respectivement les volumes de distribution du compartiment central et périphérique k_{10} est la constante d'élimination du médicament, et k_{12} et k_{21} sont les constantes de transfert d'ordre 1 entre les compartiments central et périphérique.

2.3.1 Modèles avec élimination non-linéaire

Puisque les AcMo se lient à leur cible avec grande affinité et que cette fixation entraîne le plus souvent la destruction des complexes AcMo-cible, l'élimination des AcMo peut être impactée par la quantité de cible disponible (masse antigénique). Ainsi, l'élimination médiée par la cible est susceptible de varier en fonction de la masse antigénique et donc en fonction du temps. L'élimination est alors non-linéaire, qui est caractérisée par une absence de log-linéarité de l'élimination terminale. Ce phénomène a été rapporté pour les AcMo, notamment lorsque la

quantité de cibles est élevée et que la fixation du principe actif sur sa cible entraîne l'élimination du complexe principe actif-cible. Dans ce cas, la cinétique de la cible doit être prise en compte, au moins *a minima*.

2.3.1.1 Modèle mécanistique TMDD « Target-Mediated Drug Disposition »

Les modèles TMDD « *target-mediated drug disposition* » permettent, en théorie du moins, de décrire la PK des principes actifs dont la distribution et/ou l'élimination sont influencées par leur fixation sur la cible. Outre la description de la cinétique de l'AcMo libre (i.e non-fixée sur la cible), ces modèles permettent la description de la cinétique de la cible libre en quantifiant production et destruction endogène de la cible à l'état libre, ainsi que la cinétique du complexe AcMo-cible (association, dissociation et destruction par le système immunitaire, *figure 6*). (24)

La première description de la cinétique conjointe principe actif – cible a été réalisée au siècle dernier. En 1994, Gerhard Levy décrivait le phénomène de « *Target-Mediated Drug Disposition* » (TMDD) (25) en ayant constaté que les paramètres pharmacocinétiques tels que le volume de distribution ou la clairance diminuent lorsque la dose administrée augmente. En 2001, Mager & Jusko ont développé le modèle TMDD qui permet de décrire la pharmacocinétique des principes actifs médiée par leur cible. (26)

Les variations conjointes de la concentration du médicament, de la quantité de cible et le complexe principe actif-cible sont décrites par le système d'équations différentielles suivant :

$$\frac{dC}{dt} = (\text{pharmacocinétique}) - k_{on} \cdot C \cdot R + k_{off} \cdot R \cdot C$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{syn} - k_{deg} \cdot R - k_{on} \cdot C \cdot R + k_{off} \cdot R \cdot C$$

$$\frac{dRC}{dt} = k_{on} \cdot C \cdot R - k_{off} \cdot R \cdot C - k_{int} \cdot RC$$

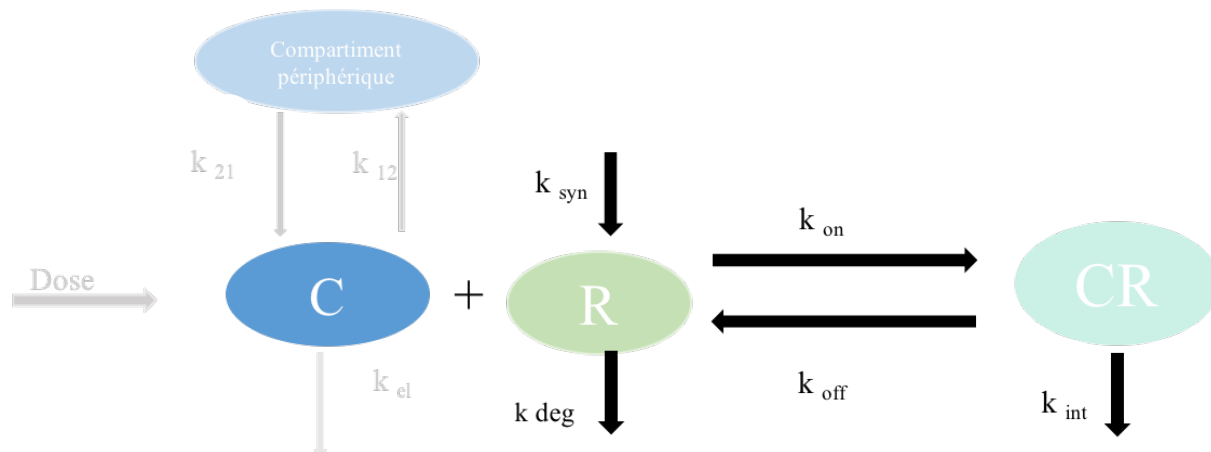


Figure 6 : Représentation biologique du modèle TMDD : C correspond à la concentration libre du médicament dans le compartiment central, R est la cible libre et CR , le complexe médicament cible. Le terme (pharmacocinétique) renvoie aux modèles pharmacocinétiques décrivant l'anticorps à l'état libre, dans ce cas il correspond le plus souvent à un modèle bicompartimental ; k_{on} est la constante d'association d'ordre 2 de formation du complexe médicament-cible, k_{off} , la constante de dissociation d'ordre 1 du complexe CR et k_{int} est la constante de dégradation du complexe CR ; k_{syn} est une constante d'ordre 0 qui représente le fait que R , la cible soit synthétisée et k_{deg} la constante de dégradation d'ordre 1 qui représente le fait que R la cible soit dégradée indépendamment de l'effet du médicament (4).

2.3.1.2 Elimination de Michaelis-Menten

Les paramètres du modèle TMDD ne peuvent être estimés de façon précise que si les concentrations de principe actif libre, de cible antigénique libre et/ou les complexes AcMo-cible données sont disponibles et suffisamment denses, c'est-à-dire un nombre de mesures suffisamment élevé pendant toute la durée de suivi. Bien souvent, seules les concentrations d'AcMo à l'état libre sont disponibles et les données trop éparées, ce qui empêche l'estimation des paramètres du modèle TMDD complet. C'est pourquoi plusieurs simplifications et approximations ont été proposées, comme celle de Michaelis-Menten.

L'élimination de Michaelis-Menten a initialement été développée pour décrire la cinétique d'une réaction catalysée par une enzyme agissant sur un substrat pour donner un produit, mais celle-ci a aussi été utilisée pour décrire la cinétique d'élimination non-linéaire de certains AcMo.(23) La description de l'élimination médiée par la cible par le terme de Michaelis-Menten comporte un

nombre de paramètres moins élevé que le modèle TMDD complet, mais repose sur les hypothèses très fortes que (i) l'affinité du principe actif pour la cible est très élevée (la dissociation des complexes est négligeable), (ii) la fixation entraîne l'élimination totale des complexes AcMo-cible, et (iii) la quantité totale de cibles reste constante pendant toute la durée de suivi. (*Figure 7*) Le modèle de Michaelis-Menten s'écrit :

$$\frac{dC}{dt} = (\textit{pharmacocinétique}) - \frac{V_{\max} \cdot C}{K_M + C}$$

V_{\max} est la vitesse maximale d'élimination et K_M la constante de Michaelis. La constante de Michaelis est la concentration de médicament pour laquelle la moitié de V_{\max} est atteinte.

2.3.1.3 Elimination d'ordre 0

L'élimination d'ordre 0 correspond à la réduction maximale du nombre de paramètres nécessaires pour décrire l'élimination non-linéaire des AcMo. Elle s'écrit :

$$\frac{dC}{dt} = (\textit{pharmacocinétique}) - K_0$$

Où K_0 est la constante d'élimination d'ordre 0.

L'élimination d'ordre 0 est une simplification du modèle de Michaelis-Menten lorsque K_M tend vers 0 et dans ce cas $\frac{dC}{dt} \approx -V_{\max}$ et $K_0 \approx V_{\max}$ (*Figure 7*). Ce modèle est utilisé lorsque K_M est trop faible pour être estimé correctement, notamment quand K_M est inférieur à la limite de quantification de la technique de mesure des concentrations d'AcMo. Une alternative à ce modèle est l'utilisation d'un modèle de Michaelis-Menten où la valeur de K_M est fixée à la limite de quantification de la technique. L'élimination d'ordre 0 a été utilisée dans deux publications de notre équipe pour décrire la PK du cetuximab (Azzopardi et al., 2011, Pointreau et al., 2016). (4,23)

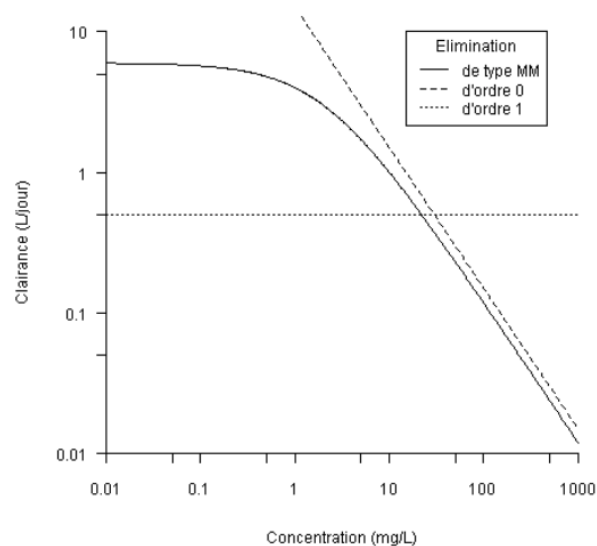


Figure 7 : Représentation graphique d'une cinétique d'élimination de Michaelis-Menten, d'une cinétique élimination d'ordre 0 et d'une cinétique d'élimination d'ordre 1. (23)

Les études d'Azzopardi et al. en 2011 (4) et de Pointreau et al. en 2015 (27) réalisées chez des patients atteints de cancer colorectal ont rapporté une pharmacocinétique bicompartimentale et une élimination médiée par la cible d'ordre 0.

3 Principes de modélisation - approche de population

Deux approches pour estimer les paramètres pharmacocinétiques sont généralement utilisées : l'approche individuelle et l'approche de population.

3.1 *Approche individuelle*

L'approche individuelle consiste à estimer les paramètres pharmacocinétiques de chaque patient indépendamment les uns des autres. Un vecteur de paramètres pharmacocinétiques (V_D , CL ...) sera estimé pour chaque patient. Comme pour l'analyse non-compartmentale, cette approche nécessite des données denses et homogènes entre patients.

3.2 *Approche de population*

L'approche de population est une méthode d'analyse statistique, introduite par Sheiner en 1977 (28). Contrairement à la modélisation individuelle, l'approche de population permet d'analyser l'ensemble des concentrations mesurées pour les patients simultanément et non pas pour chaque patient indépendamment des autres. De plus, l'approche de population permet de s'affranchir (au moins en partie) de la problématique de données riches et homogènes, mais requiert un nombre de patients d'autant plus grand que les données sont pauvres et/ou hétérogènes. Cette approche consiste à quantifier la distribution interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques dans la population en estimant la valeur moyenne (valeur dite de « population ») et la variance (dite variance « interindividuelle ») de chaque paramètre pharmacocinétique (figure 8). De plus, l'approche de population permet d'expliquer la variabilité interindividuelle en testant et quantifiant l'influence de facteurs individuels de variabilité (appelés covariables) sur la distribution des paramètres pharmacocinétiques (22,29).

Dans notre étude, l'approche de population a été utilisée car nos données sont éparpillées (seulement des concentrations résiduelles et au pic) et ne permettraient pas une analyse individuelle malgré le nombre de patients (67 patients).

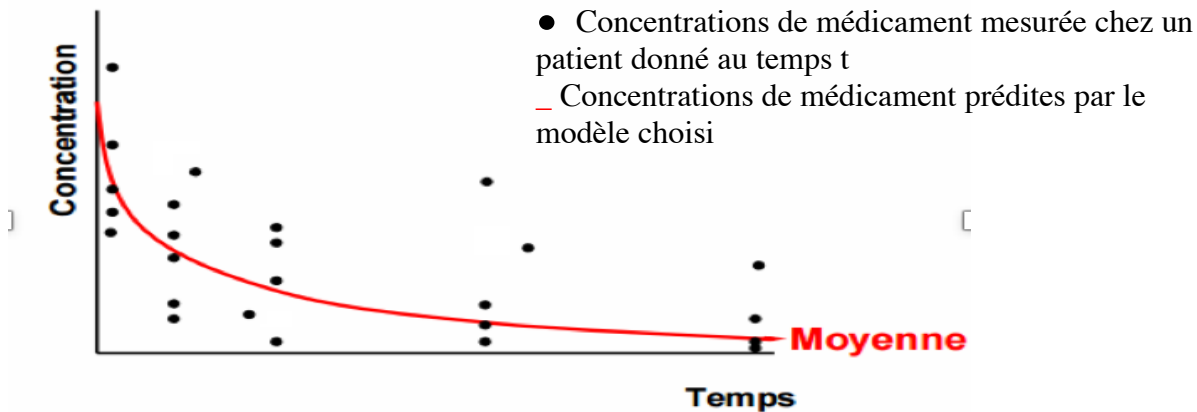


Figure 8 : Concentrations prédites d'un principe actif fonction du temps après administration IV en utilisant une approche de population (4).

3.3 Modèles hiérarchiques

Les modèles de population incluent plusieurs niveaux de variabilité (notamment interindividuel et résiduel), à chacun de ces niveaux correspond un modèle statistique.(29)

3.3.1 Modèle structural

Le modèle structural correspond au modèle qui décrit l'évolution des concentrations en fonction du temps des différents modèles (modèle à 1, 2 compartiments, modèles Michaelis-Menten, etc.)

$$C_{ij,pred} = f(\theta_i, t_{ij})$$

Où $C_{ij,pred}$ est la concentration prédite par le modèle pharmacocinétique pour le sujet i au temps j et θ_i est le vecteur des paramètres pharmacocinétiques structuraux (Volume de distribution, Clairance, Clairance inter-compartimentale...). Le modèle structural est déterminé par comparaison de modèles deux à deux. Le modèle structural retenu est celui qui a les meilleures performances descriptives. Ces performances sont déterminées à l'aide de la fonction objective (FO). (30) La fonction objective est le plus souvent la $-2 \ln$ vraisemblance (où $-2LL$, pour « $-2 \ln likelihood$ »). La $-2LL$ permet de comparer les modèles entre eux par le test de rapport de vraisemblance (LRT). Ce test est réalisé en calculant la différence des $-2LL$ de deux modèles emboîtés (un modèle doit être un cas particulier de l'autre). Cette différence est comparée à une loi de χ^2 à p degré de liberté, p étant la différence du nombre de paramètres entre les deux modèles. Pour $p = 1$ et un risque α de 5 %, cela correspond à une différence entre $-2LL$ de 3,84.

Dans ce cas on conclut à une différence significative si les FO diffèrent d'une valeur minimale de 3,84. Un paramètre supplémentaire sera donc pertinent s'il diminue le -2 log-vraisemblance d'au moins cette valeur. Le LRT est utilisé pour comparer différents modèles (structural, statistique et modèles de covariables) deux à deux. Pour comparer deux modèles structuraux, c'est surtout le critère d'information d'Akaike (AIC pour « *Akaike's information criterion* ») qui est utilisé. L'AIC inclut la fonction objective et le nombre de paramètres estimés par le modèle p (AIC = -2LL + 2.p) (Akaike, 1974). L'AIC ne nécessite pas que les modèles comparés soient emboîtés, mais il ne permet qu'une évaluation numérique sans test statistique (29). Le modèle choisi sera celui qui correspond à la valeur de l'AIC la plus faible.

3.3.2 Modèle de variabilité interindividuelle

La variabilité interindividuelle correspond à la variabilité entre les individus de la population étudiée, celle-ci est décrite par la distribution statistique des effets aléatoires de chaque paramètre structural. (Figure 10) Pour décrire la variabilité des paramètres structuraux à valeurs continues, un modèle exponentiel est le plus souvent utilisé :

$$\theta_i = \theta_{\text{pop}} \cdot e^{\eta_i} \text{ avec } \eta_i \sim N(0, \omega^2)$$

Où θ_i est la valeur du paramètre (CL, V_1 , Q, V_2) pour l'individu i, θ_{pop} est la valeur du paramètre obtenue pour l'ensemble population, η_i est l'effet aléatoire qui quantifie la différence entre la valeur de l'individu i et la valeur moyenne de la population.

À de rares exceptions près la distribution interindividuelle des paramètres dont la valeur est continue (i.e. définie entre 0 et $+\infty$) est décrite par un modèle de variabilité exponentiel ce qui correspond à une distribution des paramètres pharmacocinétiques log-normale.

3.3.3 Modèle d'erreur résiduel

Le modèle d'erreur résiduel permet de décrire la variabilité des écarts entre les concentrations observées et prédites par le modèle. Cet écart peut, entre autres, être dû à des erreurs de mesures ou à des erreurs dans le temps de recueil (Figure 10). Le modèle résiduel s'écrit :

$$C_{ij \text{ obs}} = f(C_{ij \text{ pred}}, \varepsilon_{ij}) \text{ avec } \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

Où, pour l'individu i au temps j , $C_{ij,obs}$ est la concentration observée, $C_{ij,pred}$ est la concentration prédite et ε_{ij} est le résidu qui suit une loi normale de moyenne 0 et de variance σ^2 .

Plusieurs modèles peuvent être utilisés pour décrire l'erreur résiduelle :

- modèle additif : $C_{ij,obs} = C_{ij,pred} + \varepsilon_{ij}$

où la variance de l'erreur est constante (σ^2) et indépendante du niveau de la variable étudiée.

- modèle proportionnel : $C_{ij,obs} = C_{ij,pred} \cdot (1 + \varepsilon_{ij})$

où la variance de l'erreur est proportionnelle à la valeur de la variable étudiée.

- modèle mixte additif-proportionnel : $C_{ij,obs} = C_{ij,pred} \cdot (1 + \varepsilon_{ij,2}) + \varepsilon_{ij,1}$

Ce modèle combine le modèle additif et proportionnel et permet de décrire deux aspects de l'erreur qui apparaissent à des niveaux de mesure différents.

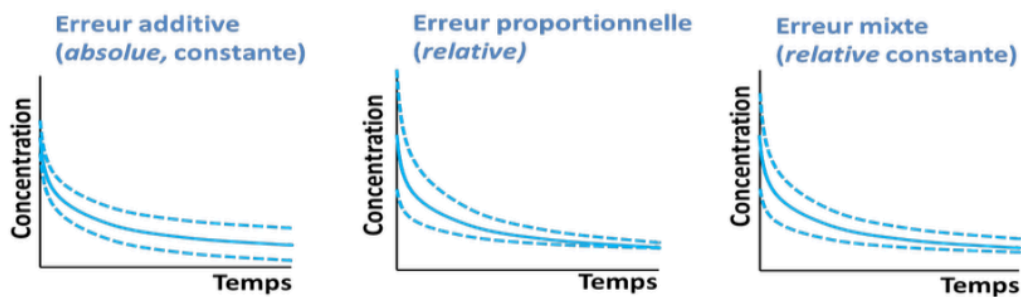


Figure 9 : Représentation graphique des différents modèles d'erreur résiduel.

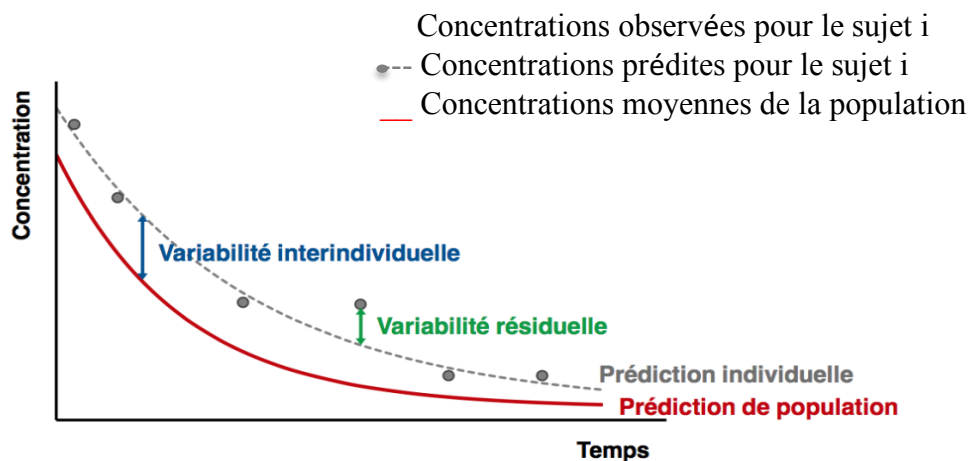


Figure 10 : Variabilité interindividuelle et erreur résiduelle dans une représentation graphique des concentrations observées en fonction du temps dans le cas d'un sujet. (4)

3.3.4 Covariables

Une partie de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques peut être expliquée par l'influence de covariables sur la distribution des paramètres pharmacocinétiques (4). Une covariable est une caractéristique (qualitative ou quantitative) permettant d'expliquer une partie de la variabilité interindividuelle. Ces covariables peuvent être démographiques (âge, sexe, poids, surface corporelle ...) ou biologiques (NFS, albumine, LDH, CRP...). Il existe deux types de covariables : les covariables continues (comme le poids) et les covariables binaires codées 0 ou 1 (comme le sexe : femme = 0 et homme = 1). L'ajout d'une covariable au modèle permettant d'expliquer significativement la variabilité d'un paramètre doit être prise en compte. L'influence d'une covariable est testée à l'aide d'un test LRT. Le modèle final comportant toutes les covariables significativement associées à la variabilité PK est établi selon une étape univariée suivie d'une étape multivariée : (23)

1) Etape univariée : L'association de chaque covariable est testée de manière indépendante sur chaque paramètre structural. Le risque α est généralement assez élevé pour maximiser la sensibilité de la détection de l'effet potentiel des covariables ($\alpha = 0,1 - 0,2$)

2) Etape multivariée : L'étape multivariée comprend une procédure ascendante suivie d'une procédure descendante.

a- Procédure ascendante : En partant d'un modèle de base, sans covariable, les covariables d'intérêt sont testées l'une après l'autre. Si la -2LL diminue significativement la covariable est retenue. Le risque alpha est fixé à une valeur plus faible que pour l'étape univariée ($\alpha = 0,02-0,05$).

b- Procédure descendante : Après inclusion de toutes les covariables d'intérêt significatives, ces covariables sont ensuite retirées l'une après l'autre. Si le retrait d'une covariable ne fait pas augmenter de manière significative la -2LL ($\alpha = 0,02-0,05$), la covariable n'est alors finalement pas retenue. (4)



Figure 11 : Les différents éléments qui influencent la valeur d'un paramètre chez un individuel i sont la valeur moyenne estimée de ce paramètre par MONOLIX, l'effet de covariables qui correspondent à la variabilité expliquée, et l'effet aléatoire qui correspond à la variabilité inexpliquée.

Dans nos travaux l'influence d'une covariable continue a été décrite à l'aide d'un modèle allométrique qui s'écrit : $\theta_{TV} = \theta_0 \cdot [\text{COV}/\text{Med}(\text{COV})]^{\beta_1}$

Où θ_{TV} est la valeur « typique » (« *typical value* ») du paramètre pharmacocinétique, qui est fonction de la covariable, θ_0 est le paramètre pharmacocinétique du base, β_1 est le facteur de pondération de la covariable, Med est la médiane de la covariable, et COV est la valeur de la covariable. Le centrage sur la médiane permet l'estimation d'un paramètre typique dont la valeur correspond à un individu médian.

Exemple : Le modèle décrivant l'effet du poids corporel (covariable continue) sur le volume de distribution du principe actif s'écrit : $V_{D\ TV} = V_{D\ 0} \cdot [\text{POIDS}/\text{Med}(\text{POIDS})]^{\beta_1}$

L'influence d'une covariable binaire est décrite à l'aide d'un modèle dérivé de l'allométrie qui s'écrit : $\ln(\theta_{TV}) = \ln(\theta_{\text{CAT}=0}) + \beta_{\text{CAT}=1}$

Où CAT est la catégorie de référence codée 0 ou 1, $\theta_{\text{CAT}=0}$ représente la valeur du paramètre structural pour la catégorie de référence, et $\beta_{\text{CAT}=1}$ est le coefficient qui permet d'obtenir la valeur du paramètre structural de l'autre catégorie.

Exemple : Le modèle décrivant l'effet du sexe (covariable binaire) sur le volume de distribution du principe actif s'écrit : $\ln(V_D) = \ln(V_{D\ \text{CAT}=0}) + \beta_{\text{CAT}=1}$

Où $V_{D\ \text{CAT}=0}$ est la valeur du volume de distribution chez les femmes (catégorie de référence) et $\beta_{\text{CAT}=1}$ est le paramètre modifiant la valeur typique de V_D pour obtenir la valeur de V_D chez les hommes.

3.4 Diagnostic et validation des modèles

L'évaluation et la validation des modèles est basée sur plusieurs analyses graphiques et numériques.

3.4.1 Analyse graphique

L'analyse des principaux graphiques doit être réalisée tout au long du développement du modèle PK. Ces graphiques évaluent l'ajustement du modèle aux données et donnent une appréciation globale de la qualité du modèle. Ils permettent la détection des biais ou des problèmes d'ajustement des modèles structural, interindividuel et résiduel.

1- Graphique des observations vs. prédictions (ajustements) : Les prédictions de population (PRED, « *population predictions* ») ou individuels (IPRED, « *individual predictions* ») versus les observations (« *observed data* »). Le modèle est d'autant meilleur que les points des valeurs observées sont proches des valeurs prédites (la première bissectrice correspond à la droite des valeurs prédites).

2- Evaluation du *shrinkage* : Si le niveau d'informations apportées par les observations sur la distribution d'un paramètre donné est faible (par exemple, faible nombre de prélèvements) les estimations individuelles des paramètres seront anormalement proches de la valeur moyenne ce phénomène est appelé « *shrinkage* ».

Le *shrinkage* est calculé par la formule : $1 - \frac{Et(\theta_i)}{\omega} \times 100$ en %.

Où θ_i sont les paramètres individuels estimés, $Et(\theta_i)$ est l'écart-type empirique des valeurs prises par ces paramètres et ω est l'écart-type théorique.

L'estimation de la distribution est considérée comme correcte si le *shrinkage* est inférieur ou égal à 30%. Un *shrinkage* supérieur à 40% doit orienter vers la fixation de la variance interindividuelle à 0.

3- Distribution des résidus : L'analyse des résidus est indispensable, elle consiste à vérifier la normalité de leur distribution. Ils doivent suivre une loi normale centrée réduite. En effet les IWRES (« *Individual weighted residuals* » ou résidus individuels pondérés) et les NPDE (« *Normalized Prediction Distribution Error* » ou distribution normalisée des résidus) qui sont la distribution des résidus avec simulation de l'étude près de 500 fois dans des conditions identiques

(mêmes doses, mêmes heures d'administration, mêmes covariables...). Dans un graphique représentant les résidus vs. valeurs prédites, ils doivent être répartis de façon aléatoire autour de l'axe $x=0$ et aucune tendance ne doit apparaître.

3.4.2 Analyse numérique

En plus d'une analyse graphique, il est important de vérifier la qualité du modèle par une analyse numérique. Outre la $-2LL$ et l'AIC, nous avons évalué la précision des estimations des paramètres pharmacocinétiques. Elle est quantifiée par l'erreur relative (R.S.E. pour « *relative standard error* ») et l'erreur standard (S.E. pour « *standard error* »). La R.S.E. est le rapport entre la S.E. et la valeur estimée du paramètre. Plus la valeur du R.S.E. est faible plus l'estimation du paramètre est précise. Les estimations peuvent être considérées correctes pour une $R.S.E. < 40\%$.

4 Contexte et objectifs

Malgré l'ancienneté du cetuximab, sa pharmacocinétique, n'a été décrite par modélisation pharmacocinétique que dans quatre études antérieures, une dans le cancer colorectal (31) et trois dans les cancers de la tête et du cou (27,32,33). Dans trois d'entre elles, une élimination non-linéaire a été mise en évidence (27,31,32), qui a été décrite par un modèle de Michaelis-Menten (32) ou par un modèle d'élimination d'ordre 0 (27,31). Dans ces études, le volume de distribution, la clairance et la demi-vie d'élimination de l'anticorps libre étaient respectivement de l'ordre de 3 L, 0,5 L/jour et 15 jours. Le volume et la clairance augmentaient avec la surface corporelle et étaient plus élevées chez les hommes. Par conséquent, une surface corporelle élevée et le sexe masculin étaient associés à des concentrations de cetuximab plus faibles. L'objectif de cette étude est de proposer une nouvelle description de la variabilité pharmacocinétique du cetuximab chez des patients atteints du cancer colorectal traités par du cetuximab par modélisation pharmacocinétique compartimentale et par approche de population.

5 Méthodes

5.1 Données de patients

Dans mon travail de thèse, j'ai établi et formaté un jeu de données pour décrire la pharmacocinétique du cetuximab chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique et traités au CHRU de tours dans le service de gastroentérologie entre 2010 et 2019. J'ai recueilli et vérifié toutes les données relatives aux doses, concentrations, temps d'injection et de prélèvement. Pour chacun des patients j'ai recueilli les doses administrées, les dates d'injection, les concentrations sériques au pic (prélèvement après chaque perfusion) et résiduelles (prélèvement avant la perfusion) de cetuximab ainsi que le nombre de cycles de cetuximab. J'ai également recueilli les informations relatives à ces patients (poids, sexe, âge, concentrations en protéine C-réactive (CRP) et en albumine avant la première injection) à l'aide du logiciel médical « dossier patient partagé » (DPP, cernerWorks, Kansas City USA), et du logiciel du système informatique du laboratoire (SIL, DxLab, Dedalus France, le Plessis-Robinson, France). La conformité du jeu de données a été intégralement vérifiée par David Ternant, mon directeur de thèse. Le jeu de données final comprenait 67 patients atteints du cancer colorectal (*Tableau 1*). Ces patients étaient âgés entre 35 et 90 ans, 71% des patients étaient des hommes et 29% des femmes. Chacun des patients recevait une dose de cetuximab de 400mg/m² suivie d'une dose de 250mg/m² injectée à intervalle de 2 ou 3 semaines selon les patients. Le cetuximab était administré en monothérapie ou en association à d'autres chimiothérapies et/ou radiothérapies.

Tableau I : Résumé des caractéristiques des patients (n = 67)

	Médiane	Etendue
Dose administrée, mg	580	[450 - 897,5]
Age, année	63,38	[56,53 - 70,18]
Poids, kg	69	[59 - 77,25]
Albuminémie initiale, g/L	38	[36 - 40]
Leucocytémie, G/L	6,5	[5,25 - 9]
CRP, mg/L	9	[6 - 63,5]
	n	%
Sexe		
Homme	48	71
Femme	19	29
Site tumoral primaire		
Colon	18	27
Rectum	9	13,4
Recto sigmoïde	6	8
Autre	34	50

Nous avons ensuite analysé l'ensemble de ces données expérimentales pour déterminer les paramètres du modèle pharmacocinétique recherché. Notre objectif était d'obtenir la meilleure estimation possible des concentrations observées.

5.2 Choix du modèle structural

Nous cherchions à détecter une élimination non linéaire. La première étape a donc été de mettre au point un modèle pharmacocinétique linéaire. Des modèles à un, deux et trois compartiments ont été testés avec des constantes de transfert et d'élimination de premier ordre et un paramétrage par volumes de distribution et clairances. Sur la base du meilleur modèle linéaire, les modèles pharmacocinétiques non linéaires avec élimination de Michaelis-Menten ou élimination d'ordre 0 ont été testés. Nous avons recueilli les valeurs de -2LL et d'AIC pour l'ensemble des modèles testés (*Tableau IV et V*).

5.3 Choix du modèle de variabilité interindividuelle et d'erreur résiduelle

La distribution interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques a été décrite à l'aide d'un modèle exponentiel (distribution log normale des paramètres). Les modèles résiduels proportionnel et mixtes additif-proportionnel ont été testés. Les variances interindividuelles qui ne pouvaient pas être estimées correctement ou pour lesquelles un *shrinkage* important était observé étaient fixées à 0. Le modèle mixte additif-proportionnel peut en effet rendre difficile la détection de l'élimination non linéaire en présence de concentrations de cetuximab très basses. Le choix du meilleur modèle structural et interindividuel a donc été réalisé en utilisant en parallèle les modèles d'erreur proportionnelle et mixte additif-proportionnel. Afin de mieux visualiser les différents modèles testés et de choisir le meilleur modèle nous avons recueilli l'ensemble de nos résultats dans deux tableaux différents ; dans un premier tableau nous avons regroupé les valeurs de -2LL et d'AIC obtenus pour un modèle d'erreur proportionnel (*Tableau IV*) et dans un deuxième tableau les valeurs obtenues pour un modèle mixte additif- proportionnel (*Tableau V*).

5.4 Inclusion des covariables

Après avoir sélectionné le modèle de base nous avons testé plusieurs covariables potentiellement associées à la variabilité pharmacocinétique du cetuximab : le poids, avant la première injection, l'albuminémie avant la première injection et la concentration de CRP avant la première injection. Dans l'étape univariée, les covariables montrant une association significative avec les paramètres pharmacocinétiques ($\alpha < 0,10$) ont été conservées, puis dans l'étape multivariée, seules les

covariables pour lesquelles $\alpha < 0,05$ ont été retenues dans le modèle final. Les valeurs de -2LL et d'AIC ont été recueillis après avoir sélectionné le modèle final et après ajout de covariables d'intérêt (*Tableau V*).

6 Résultats

6.1 Développement du modèle de base

Les résultats obtenus pour le modèle (linéaire) à 2 compartiments avec constantes de transfert d'ordre 1 (AIC = 7654,73 pour un modèle d'erreur combiné et AIC = 8045,98 pour un modèle d'erreur proportionnel) étaient meilleurs que pour le modèle à 1 compartiment (AIC = 7645,83 pour un modèle d'erreur combiné, et AIC = 8203,06 pour un modèle d'erreur proportionnel). Les modèles à 2 compartiments avec élimination non linéaire : modèle avec élimination de Michaelis-Menten (AIC = 7560 pour un modèle d'erreur combiné et AIC = 8048,43 pour un modèle d'erreur proportionnel) et modèle avec élimination d'ordre 0 (AIC = 7556,70 pour un modèle d'erreur combiné et AIC = 8046,26 pour un modèle d'erreur proportionnel) n'ont pas amélioré les performances du modèle linéaire à 2 compartiments. Les paramètres permettant la description d'un troisième compartiment n'étaient pas identifiables. Le Shrinkage était très élevé (supérieur à 60%) pour deux paramètres de l'étude : le V_2 et Q , nous avons donc fixé les variances interindividuelles de ces paramètres à 0 (*Tableau II et III*).

6.2 Inclusion des covariables

Dans l'analyse univariée il a été constaté que le V_D était associé au poids corporel. Il n'a pas été constaté d'association entre l'albuminémie, la concentration de CRP sur V_D ni CL. L'étape multivariée confirme une association significative entre le V_D et le poids corporel au risque $\alpha = 5\%$ (La -2LL = 7538,73 sans covariable et -2LL = 7508,72 après ajout de la covariable d'intérêt, *tableau III*). Dans le modèle final V_D était donc influencé par le poids corporel (LRT = 30,1 $\alpha = 0,05$)

Tableau II : Tableau des résultats de -2LL et d'AIC obtenus pour différents modèles pharmacocinétiques testés en utilisant un modèle d'erreur proportionnel :

<u>MODELE D'ERREUR PROPORTIONNEL</u>		
Description du modèle	Vraisemblance	Commentaires
Modèle à 1 compartiment avec élimination d'ordre 1	-2LL = 8193.06 AIC = 8203.06	Le modèle à 1 compartiment est le modèle pour lequel nous avons trouvé la valeur de -2LL la plus élevée.
Modèle à 2 compartiments avec élimination d'ordre 1	-2LL= 8031.98 AIC = 8045.98	On obtient une -2LL significativement inférieur à celle obtenue pour le modèle à 1 compartiment (risque $\alpha = 5\%$). Nous avons fixé la variance interindividuelle à 0 pour Q et V_2 (Shrinkage > 40%). On garde le modèle à 2 compartiments
Modèle à 3 compartiments avec élimination d'ordre 1	-2LL = 8031 AIC = 8049.93	Aucune différence significative entre la -2LL obtenue pour un modèle à 3 compartiments et un modèle à 2 compartiments. On garde le modèle à 2 compartiments.
Modèle à 2 compartiments ($\omega^2 = 0$ pour Q et V_2) avec élimination d'ordre 1 et de Michaelis-Menten	-2LL = 8032.43 AIC = 8048.43	La valeur de K_M obtenue était inférieure à la limite de quantification (0,178 g/L) Pas de différence significative de la -2LL pour un modèle à 2 compartiments avec une élimination d'ordre 1 et pour un modèle à 2 compartiments avec une élimination d'ordre 1 couplé à une élimination de Michaelis-Menten.
Modèle à 2 compartiments ($\omega^2 = 0$ pour Q et V_2) avec élimination d'ordre 1 et d'ordre 0	-2LL = 8030.26 AIC = 8046.26	Pas de différence significative dans la -2LL pour un modèle à 2 compartiments avec élimination d'ordre 1 et pour un modèle à 2 compartiments avec élimination d'ordre 1 et d'ordre 0.

Où -2LL est la -2 ln vraisemblance, AIC est l'Akaik's Information Criterion, K_M , la constante de Michealis, Q, la clairance intercompartimentale, V_2 , le volume de distribution du compartiment périphérique et ω^2 la variance interindividuelle.

MODELE D'ERREUR COMBINE (ADDITIF ET PROPORTIONNEL)		
Description du modèle	Vraisemblance	Commentaires
Modèle à 1 compartiment avec élimination d'ordre 1	-2LL = 7633.83 AIC = 7645.83	Le modèle à un compartiment est le modèle pour lequel nous avons trouvé la valeur de -2LL la plus élevée.
Modèle à 2 compartiments avec élimination d'ordre 1	-2LL = 7538.73 AIC = 7554.73	On obtient une -2LL significativement inférieure à celle obtenue pour le modèle à 1 compartiment. Nous avons fixé la variance interindividuelle à 0 pour Q et V ₂ (Shrinkage > 40%). On garde le modèle à 2 compartiments.
Modèle à 3 compartiments avec élimination d'ordre 1	-2LL = 7538.77 AIC = 7558.77	Aucune différence significative entre la -2LL pour un modèle à 3 compartiments et un modèle à 2 compartiments (risque α = 5%). On garde le modèle à 2 compartiments.
Modèle à 2 compartiments couplé à une élimination de Michaelis-Menten	-2LL = 7542.56 AIC = 7560	La -2LL pour le modèle à 2 compartiments couplé à une élimination de Michaelis-Menten est significativement supérieure à la -2LL pour le modèle à 2 compartiments au risque α = 5%. On garde le modèle à 2 compartiments avec élimination d'ordre 1.
Modèle à 2 compartiments ($\omega^2 = 0$ pour Q et V₂) avec élimination d'ordre 1 et élimination d'ordre 0	-2LL = 7538,70 AIC = 7556,70	Le shrinkage du paramètre K ₀ était très élevé (autours de 90%) nous avons donc enlevé la variabilité pour ce paramètre estimé.
Modèle à 2 compartiments ($\omega^2 = 0$ pour Q et V₂) avec élimination d'ordre 1 <u>Ajout de covariable POIDS / V_D</u>	-2LL = 7508.72 AIC = 7526.72	Modèle présentant les meilleures performances descriptives.

Tableau III : Tableau des résultats de -2LL et d'AIC obtenus pour différents modèles pharmacocinétiques testés en utilisant un modèle d'erreur combiné, Où -2LL est la $-2 \ln$ vraisemblance, AIC est l'Akaik's Information Criterion, K_M, la constante de Michealis, Q est la clairance intercompartimentale, V₂, le volume de distribution du compartiment périphérique, V_D, le volume de distribution et ω^2 la variance interindividuelle

6.3 Modèle pharmacocinétique de base

Le modèle à 2 compartiments avec élimination d'ordre 1 a conduit à la meilleure description des données ($AIC = 7538,70$, $-2LL = 7556,70$) (*Tableau III*). Ce modèle a été sélectionné comme « modèle de base ». La non linéarité n'a pas été détecté pour les deux modèles d'erreur testés. Nous avons donc sélectionné le modèle d'erreur présentant les meilleures performances : le modèle mixte additif-proportionnel.

6.3.1 Estimation des paramètres

Le modèle choisi permettait une bonne estimation des paramètres de la population puisque la précision des estimations (RSE) variait entre 4 et 18% (*tableau IV*). La demi-vie d'élimination ($T_{1/2-\beta}$) était estimée à 12,0 jours c'est-à-dire le temps nécessaire pour éliminer la moitié du cetuximab est de 12 jours. Cette valeur est proche de celle obtenue par Azzopardi et al. dans le cadre du cancer colorectal ($T_{1/2-\beta} = 13$ jours) (4) et par Pointreau et al. dans le cadre du cancer de la tête et du cou ($T_{1/2-\beta} = 14,7$ jours) (23). Les constantes de transfert k_{12} et k_{21} étaient respectivement de $0,5 \text{ j}^{-1}$ et $0,1 \text{ j}^{-1}$.

Tableau IV : Paramètres pharmacocinétiques estimés par le modèle testé ainsi que les R.S.E. et les S.E. obtenus :

	paramètres	s.e.	r.s.e.(%)
V_1 (L)	2,7	0,070	2,5
CL (L.jour ⁻¹)	0,50	0,12	16
V_2 (L)	2,5	0,24	9,9
Q (L.jour ⁻¹)	0,25	0,031	13
ω^2_{V1}	0,17	0,021	12
ω^2_{Cl}	0,33	0,036	11,1
ω^2_{V2}	0 (fixé)	-	-
ω^2_Q	0 (fixé)	-	-
σ_{add} (mg/L)	13,6	0,84	6,2
σ_{prop} (%)	18,6	0,0079	4,2

Abréviations : V_1 et V_2 , volumes de distribution central et périphérique ; CL et Q, clairances d'élimination et de distribution. (s.e.) erreur standard des valeur des paramètres estimés ; r.s.e.(%) erreur standard relative, σ_{add} et σ_{prop} erreur résiduelle additive et proportionnelle

Les paramètres sont estimés avec une précision satisfaisante ; la R.S.E. est inférieure à 20% pour l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques.

6.3.2 Analyse graphique des résultats

6.3.2.1 Comparaison des concentrations observées et prédites

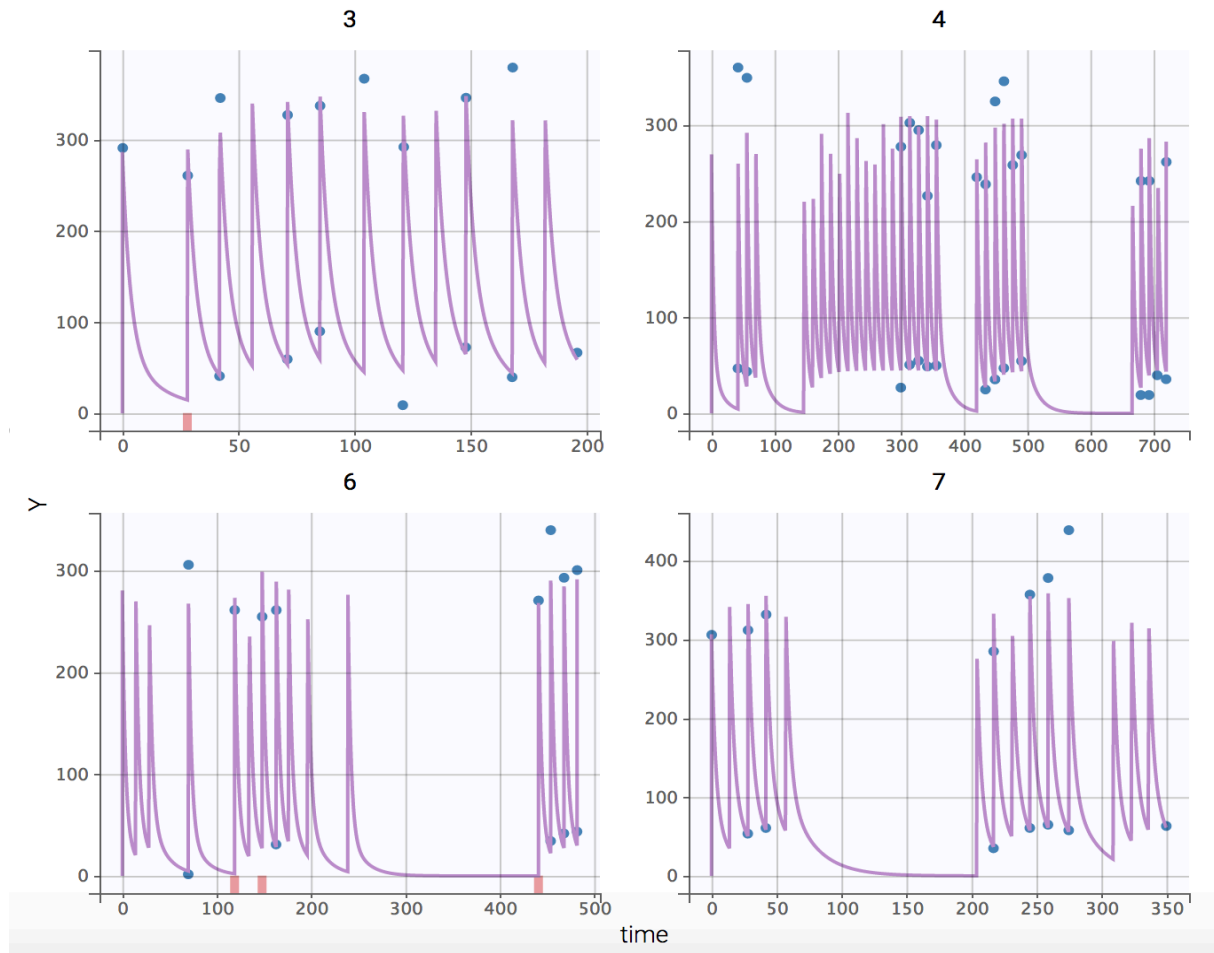


Figure 12 : Concentrations de cetuximab au court du temps chez 4 patients de l'étude pris aléatoirement. Les points bleus et les lignes violettes représentent respectivement les concentrations observées et prédites par le modèle.

Patient 3 : Perfusion de cetuximab tous les 28 jours.

Patient 4 : Perfusion de cetuximab tous les 40 jours.

Patient 6 : Perfusion de cetuximab tous les 28 jours.

Patients 7 : Perfusion de cetuximab tous les 14 jours.

La justesse du modèle est contrôlée graphiquement par la comparaison des concentrations prédites par les paramètres individuels aux concentrations observées pour chaque patient (figures 13 et 14).

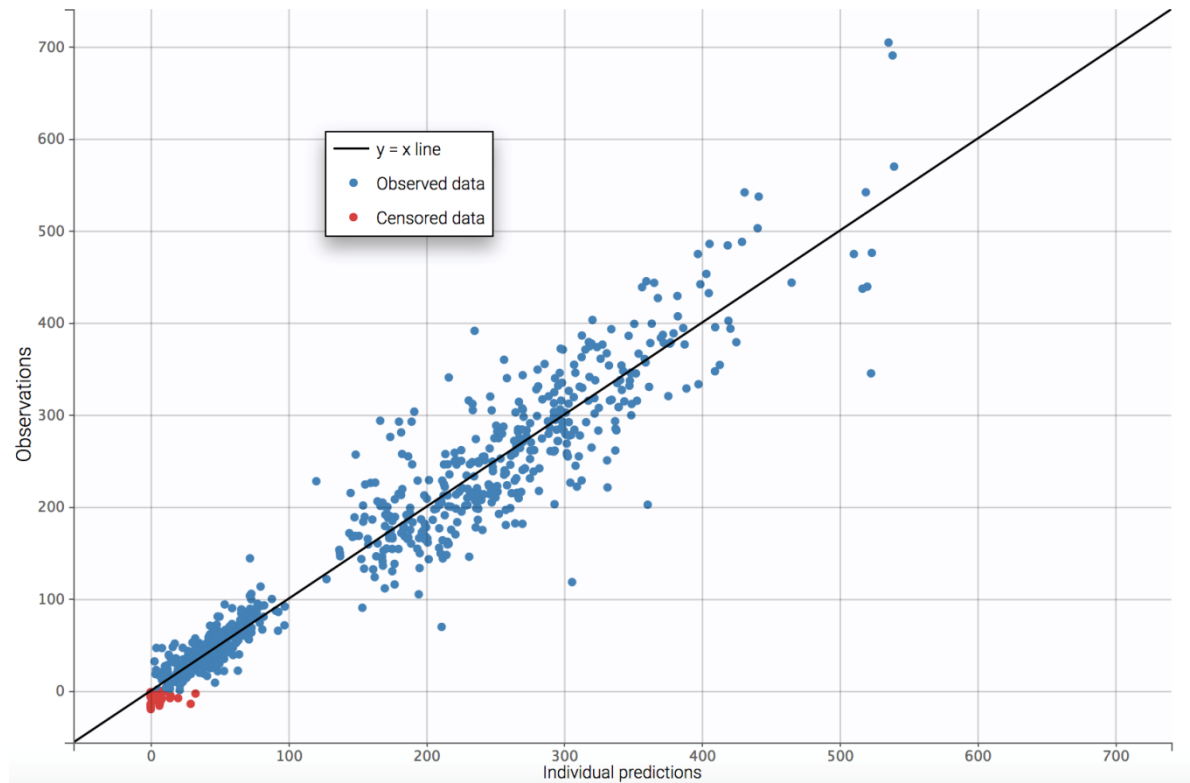


Figure 13 : Concentrations de cetuximab observées chez les patients traités par l'anticorps (Observed data) versus les concentrations prédites par le modèle à 2 compartiments.

On remarque que les valeurs observées chez les patients de l'étude sont proches des valeurs prédites par le modèle. Aucun biais n'est observé.

6.3.2.2 Evaluation du *shrinkage*

Pour V_1 et CL, le *shrinkage* était inférieur à 30%, ce qui montre que la variabilité de ces paramètres est décrite de façon satisfaisante. Pour les paramètres V_2 et CL le *shrinkage* était supérieur à 70%, ce qui a imposé de fixer la variance interindividuelle de ces paramètres à 0 (figure 15).

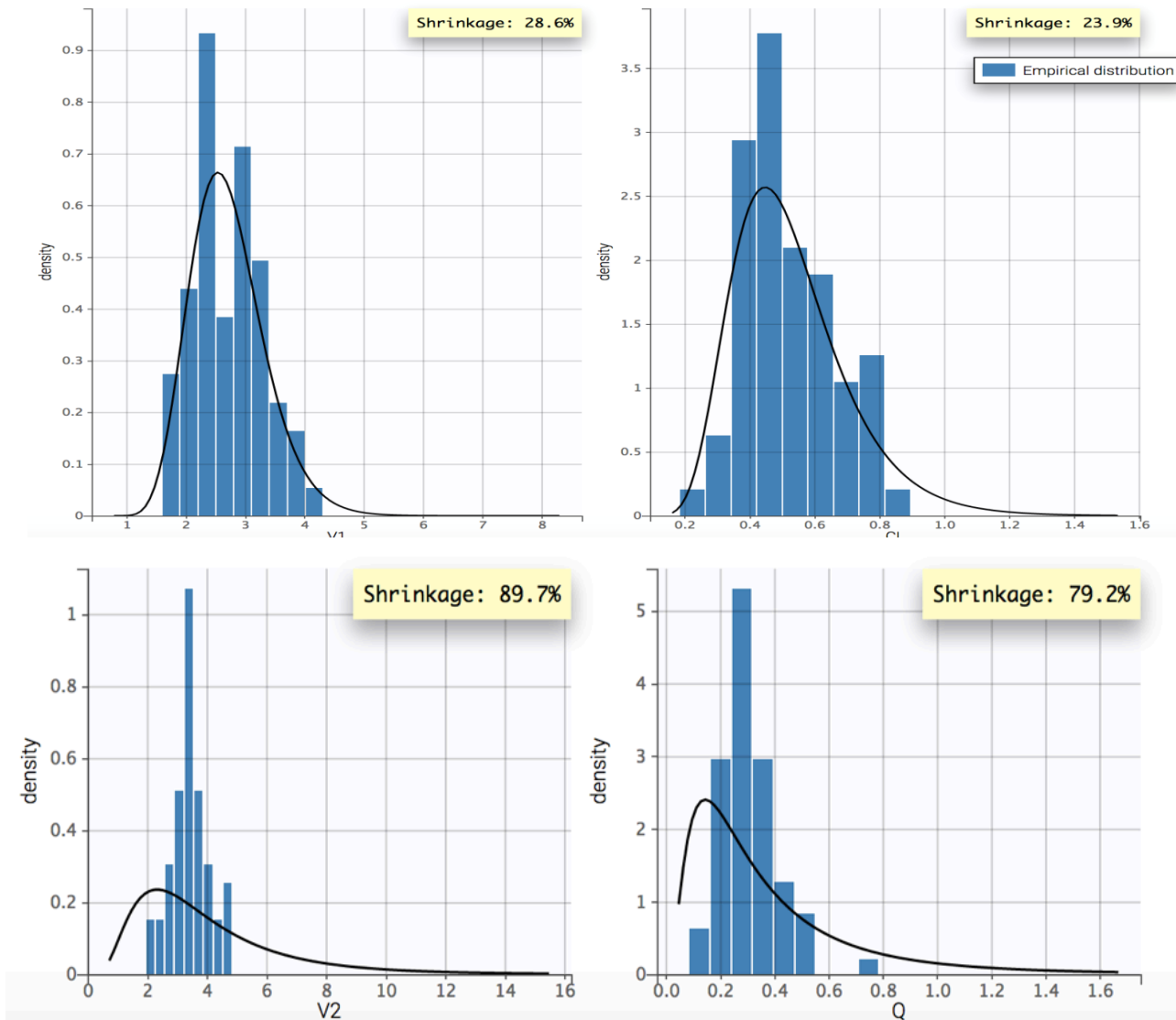


Figure 14 : Représentation graphique du shrinkage pour V_1 et CL (en haut) et V_2 et Q (en bas). Histogrammes et lignes représentent respectivement les distributions interindividuelles empiriques et théoriques de ces paramètres.

6.3.2.3 Distribution des résidus

La distribution des résidus est évaluée par inspection graphique des résidus individuels pondérés (IWRES pour « *Individual Weighted residuals* », figure 16)

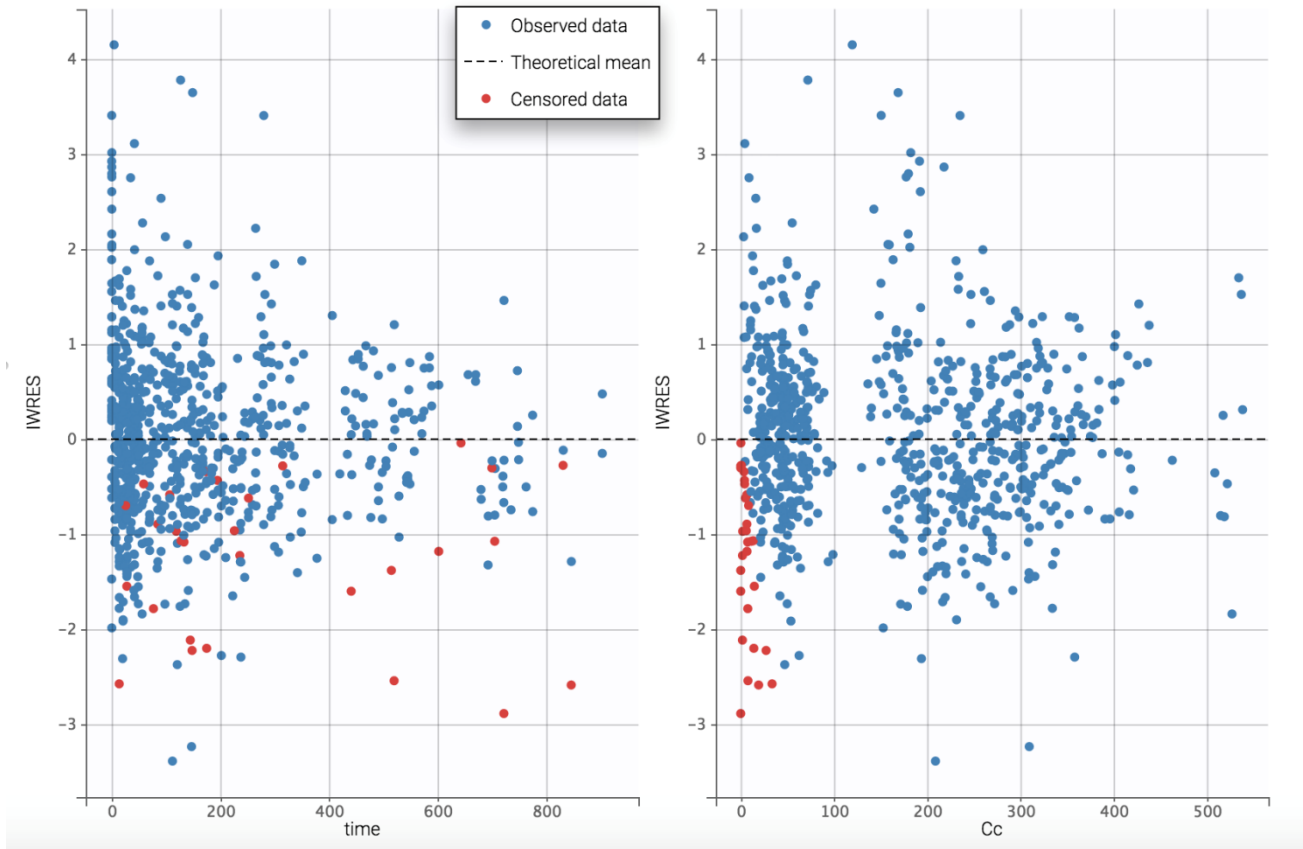


Figure 15 : Représentation graphique des résidus individuels pondérés en fonction du temps et de la concentration de cetuximab. « Censored data » (ou concentrations censurées) sont les concentrations en dessous de la limite de quantification (LQ), observed data (ou résidus individuels pondérés) sont les résidus observés pour chacun des individus de l'étude.

Les IWRES sont répartis de façon aléatoire autour de 0, aucune tendance n'a été observée.

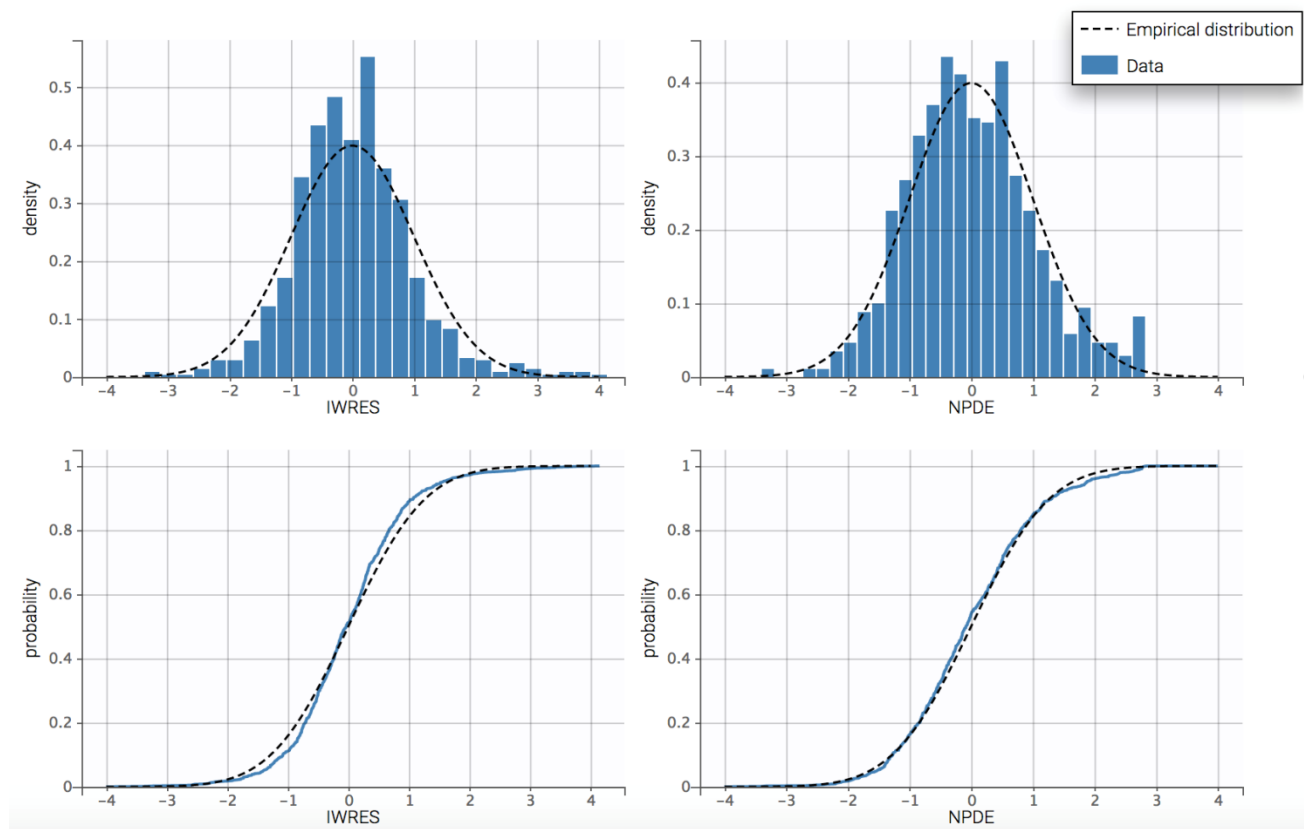


Figure 16 : Distribution normalisée des résidus.

Les NPDE et IWRES suivent une loi normale centrée réduite. La ligne en pointillée représente la distribution d'une loi normale centrée réduite. « Empirical Distribution » est la distribution empirique des résidus, cette distribution est représentative d'une loi normale centrée réduite. Aucun biais ou écart à la normalité n'a été observé.

7 Discussion

Dans notre cohorte de « vraie vie » comportant 67 patients atteints de cancer colorectal, la pharmacocinétique du cetuximab a été le mieux décrite à l'aide d'un modèle bicompartimental avec constantes de transfert et d'élimination d'ordre 1 utilisant un modèle d'erreur résiduel mixte (additif et proportionnel).

Les données de la littérature concernant la pharmacocinétique du cetuximab décrivent généralement deux types d'élimination : une élimination linéaire et non linéaire. Dans les quatre études précédentes ayant décrit la pharmacocinétique du cetuximab par modélisation compartimentale de population, trois ont rapporté une pharmacocinétique bicompartimental (4,23,33) contre une ayant rapporté une pharmacocinétique monocompartimental (32). De plus une élimination non-linéaire a été rapporté dans trois d'entre elles : Dirks et al. ont rapporté une élimination Michaelienne, mais leur modèle n'estimait pas d'élimination linéaire (32) ; les études de Azzopardi et al. (4) et Pointreau et al. (23) ont rapporté une élimination non-linéaire d'ordre 0. Le fait que la majorité des études aient rapporté une élimination non-linéaire suggère une forte production de l'EGFR, non seulement par les cellules tumorales mais également par l'ensemble des cellules épithéliales de l'organisme. De plus le fait que les modèles de Michaelis-Menten et d'ordre 0 décrivent les données de façon satisfaisante suggère que l'hypothèse de la constance de la quantité d'antigène totale au cours du temps est vérifiée et que la tumeur ne constitue qu'une minorité de la totalité de la masse antigénique.

Cependant, comme pour l'étude de Louedec et al. (33) nos données ne nous ont pas permis de mettre en évidence d'élimination non linéaire. Cela peut être expliqué de la façon suivante : dans notre étude, peu de faibles concentrations (< 1% des prélèvements) ont été mesurées, car peu d'interruption de traitement ont lieu, en conséquence, pour des concentrations élevées de cetuximab, l'élimination médiée par la cible est « saturée » et très difficile à identifier. Notre base de données pourrait donc ne pas contenir suffisamment d'information pour mettre en évidence l'élimination médiée par la cible.

D'un point de vue clinique, notre étude suggère tout de même que la grande majorité des patients de la cohorte présentent des concentrations de cetuximab suffisamment élevées pour être en excès stœchiométrique par rapport à la quantité de cible antigénique. Cela suggère donc également un risque faible de ré-ascension tumorale et donc faible risque d'échappement thérapeutique.

Cependant il ne peut être exclu des difficultés d'estimation des paramètres pharmacocinétiques

du fait d'erreurs et/ou d'imprécisions dans le recueil des données dans les services cliniques (heures d'administration du cetuximab ou heures de prélèvement).

La connaissance précise de la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux nous permet donc au final de prédire avec exactitude les doses de médicament à administrer ainsi que les intervalles de prises pour chaque patient selon l'anticorps administré, sa pathologie et selon son sexe son âge, son poids... ce qui permet une utilisation et une efficacité optimale du médicament.

8 Bibliographie

1. Kohler and Milstein's hybridoma technology (1975) | British Society for Immunology [Internet]. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.immunology.org/kohler-and-milsteins-hybridoma-technology-1975>
2. Manon Broutin, Hervé Watier. Les biomédicaments 2e partie : les anticorps thérapeutiques. 2016;12.
3. Paintaud G, Diviné M, Lechat P, Bagot M, Boucot I, d'Andon A, et al. Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : spécificités du développement clinique, évaluation par les agences, suivi de la tolérance à long terme. *Therapies*. juill 2012;67(4):319-27.
4. AZZAPARODI N. Apport de la modélisation pharmacocinétique à l'étude de la variabilité de réponse aux anticorps monoclonaux antitumoraux : Application au cetuximab. [Tours]: UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS DE TOURS;
5. Ternant D, Bejan-Angoulvant T, Passot C, Mulleman D, Paintaud G. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies Approved to Treat Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacokinet*. nov 2015;54(11):1107-23.
6. Paintaud G. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. *médecine/sciences*. déc 2009;25(12):1057-62.
7. Meibohm B, Derendorf H. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs. In: Meyers RA, éditeur. *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine* [Internet]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2006 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/3527600906.mcb.200400105>
8. Wang W, Wang E, Balthasar J. Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. nov 2008;84(5):548-58.
9. Ternant D, Azzopardi N, Raoul W, Bejan-Angoulvant T, Paintaud G. Influence of Antigen Mass on the Pharmacokinetics of Therapeutic Antibodies in Humans. *Clinical Pharmacokinetics*. févr 2019;58(2):169-87.
10. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies: Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. sept 2017;6(9):576-88.
11. Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *Protein & Cell*. janv 2018;9(1):15-32.
12. Amrita V. Kamath. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. Department of Preclinical and Translational Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Genentech, Inc, South San Francisco, CA, United States. 2016;
13. Epidemiologie du cancer colorectal. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e->

14. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. mai 2004;4(5):361-70.
15. Le Vidal - Cetuximab [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22623/cetuximab/>
16. Bibeau F, Di Fiore F, Lopez-Crapez. Polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. 2009;
17. Cetuximab (ERBITUX®) [Internet]. [cité 1 août 2019]. Disponible sur: http://moodle.univ-lille2.fr/pluginfile.php/286158/mod_resource/content/11/co/Cetuximab__ERBITUXJ__1.html
18. Cétuximab. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=C%C3%A9tuximab&oldid=158510212>
19. Bibeau F, Frugier H, Denouel A, Sabourin J-C, Boissiere-Michot F. Aspect technique de la détermination du statut KRAS dans le cancer colorectal et mise en place en France. Point de vue de l'anatomopathologiste. *Bulletin du Cancer*. déc 2009;(spec4):S15-S22.
20. SEUWIN B. Efficacité et tolérance du cetuximab en traitement du cancer colorectal métastatique. 2015.
21. DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B, et al. Recommendations for the Bioanalytical Method Validation of Ligand-Binding Assays to Support Pharmacokinetic Assessments of Macromolecules. *Pharmaceutical Research*. nov 2003;20(11):1885-900.
22. ABBARA Chadi. Modélisation appliquée à la pharmacocinétique de molécules médicamenteuses indiquées en prévention ou en traitement d'atteintes neurologiques chez l'Homme. Faculté de Médecine de l'Université d'Angers; 2009.
23. Yoann POINTREAU. Etude des sources de variabilité de l'efficacité et des effets indésirables du cetuximab chez les patients traités pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou. [Tours]: François Rabelais - Tours; 2015.
24. Grimm HP. Gaining insights into the consequences of target-mediated drug disposition of monoclonal antibodies using quasi-steady-state approximations. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. oct 2009;36(5):407-20.
25. Levy G. Pharmacologic target-mediated drug disposition. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. sept 1994;56(3):248-52.
26. Aziz Ouerdani. Modélisation de données pharmacologiques précliniques et cliniques d'efficacité des médicaments anti-angiogéniques en cancérologie. [Grenoble]: Université de Grenoble; 2016.

27. Pointreau Y, Azzopardi N, Ternant D, Calais G, Paintaud G. Cetuximab pharmacokinetics influences overall survival in head and neck cancer patients: Therapeutic Drug Monitoring. juill 2016;1.
28. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J Pharmacokinet Biopharm. oct 1977;5(5):445-79.
29. MONJANEL Hélène. Influence du volume tumoral métabolique sur les paramètres pharmacocinétiques du rituximab dans les lymphomes non hodgkiniens. [Académie d'Orléan - Tours]: Université François Rabelais de Tours; 2012.
30. Antoine PETITCOLLIN. Pharmacocinétique et relation exposition-réponse du trastuzumab et du bevacizumab dans le cancer du sein HER2+ au stade précoce. [Tours]: UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS DE TOURS; 2015.
31. Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, Boisdron-Celle M, Piller F, Morel A, et al. Cetuximab Pharmacokinetics Influences Progression-Free Survival of Metastatic Colorectal Cancer Patients. Clinical Cancer Research. 1 oct 2011;17(19):6329-37.
32. Dirks NL, Nolting A, Kovar A, Meibohm B. Population Pharmacokinetics of Cetuximab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. The Journal of Clinical Pharmacology. mars 2008;48(3):267-78.
33. Le Louedec F, Alix-Panabières C, Lafont T, Allal BC, Garrel R, Digue L, et al. Cetuximab pharmacokinetic/pharmacodynamics relationships in advanced head and neck carcinoma patients. British Journal of Clinical Pharmacology. juin 2019;85(6):1357-66.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) DIOURI AYAD Yacout

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

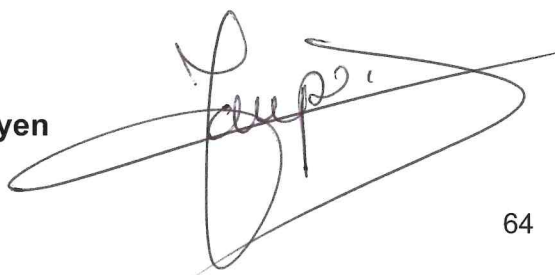
Dr David TERNANT
MCU - PH
Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie
C.H.R.U. de TOURS
2, Bd Tonnelé - 37044 TOURS CEDEX 9

Tours, le :

17/06/2020

Vu et Transmis :

Le Doyen



TITRE DE LA THÈSE

PHARMACOCINETIQUE DU CETUXIMAB DANS LA TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

INTRODUCTION. Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique anti EGFR (Epidermal Growth factor receptor). Cette immunothérapie est utilisée pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal à un stade avancé ou en cas de résistance aux chimiothérapies classiques. L'objectif de cette étude est de décrire la pharmacocinétique du cetuximab chez des patients atteints du cancer colorectal.

MATERIELS ET METHODES. Cette étude monocentrique observationnelle a porté sur 67 patients atteints de cancer colorectal et traités par du cetuximab entre janvier 2010 et décembre 2019. Les doses administrées ainsi que les concentrations de cetuximab avant (concentration résiduelles) et après (concentration au pic) chaque perfusion ont été mesurées.. La pharmacocinétique du cetuximab a été décrite par modélisation compartimentale de population. L'influence de plusieurs facteurs individuels de variabilité, dont le poids, l'albuminémie et la CRP a été testée.

RESULTATS. Un modèle bicompartimental avec élimination d'ordre 1 a permis la meilleure description des données pharmacocinétiques. La clairance systémique (CL) était de 0,5 L/j, le volume de distribution du compartiment central (V1) était de 2,7 L, le volume de distribution du compartiment périphérique (V2) était de 2,5 L et la clairance intercompartimentale (Q) était de 0,25 L/j.

CONCLUSION. Aucune élimination non-linéaire n'a été mise en évidence. Cela peut être expliqué par des données éparpillées de la pratique quotidienne ou par le fait que la posologie recommandée permet la saturation des cibles antigéniques, « masquant » ainsi la part spécifique de l'élimination du cetuximab.

MOTS-CLÉS : Cetuximab, Pharmacocinétique, Anticorps Monoclonal, Modélisation pharmacocinétique

JURY

PRÉSIDENT : Pr. Véronique MAUPOIL, Professeur, UFR des sciences pharmaceutiques. – TOURS

MEMBRES : Dr. David TERNANT, MCU-PH, Faculté de Médecine – TOURS

Pr. Gilles THIBAUT, PU-PH, UFR des sciences pharmaceutiques. – TOURS

Dr. Guillaume BRACHET, AHU, Faculté de Médecine – TOURS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 22/11/2019, UFR des sciences pharmaceutiques, TOURS