



HAL
open science

Evaluation de différents descripteurs de poids chez le sujet obèse à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population - application à la metformine, la morphine et l'imatinib

Christophe Bardin

► **To cite this version:**

Christophe Bardin. Evaluation de différents descripteurs de poids chez le sujet obèse à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population - application à la metformine, la morphine et l'imatinib. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes - Paris V, 2012. Français. NNT : 2012PA05P649 . tel-00806110

HAL Id: tel-00806110

<https://theses.hal.science/tel-00806110>

Submitted on 29 Mar 2013

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

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

UNIVERSITE PARIS DESCARTES

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

ECOLE DOCTORALE : 436

MEDICAMENT TOXICOLOGIE CHIMIE ENVIRONNEMENT

2012

N°

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PARIS DESCARTES

Christophe BARDIN

**Evaluation de différents descripteurs de poids chez le sujet obèse à l'aide
d'un modèle de pharmacocinétique de population
- application à la metformine, la morphine et l'imatinib -**

Thèse dirigée par M le Dr Saïk URIEN

soutenue publiquement le 26 novembre 2012

Membres du jury :

| | |
|-----------------------------|--------------------|
| M. le Dr Saïk URIEN | Directeur de thèse |
| M. le Pr Jean-Marc TRELUYER | Examinateur |
| Mme le Pr Marie-Claude SAUX | Rapporteur |
| M le Dr Gérard BASTIAN | Rapporteur |

REMERCIEMENTS

Dr Saïk URIEN,

Merci pour tes conseils, ta patience et d'avoir su me guider tout au long de ce travail. Tu m'as fait découvrir les chemins sinueux de la pharmacocinétique de population. J'ai également beaucoup apprécié ton humeur constante et ton optimisme dans les moments difficiles

Pr Jean-Marc TRELUYER,

Merci de m'avoir accepté au sein de l'EA 3620. J'ai beaucoup apprécié tes conseils, ton expérience et ton approche clinique de la recherche

Pr Marie-Claude SAUX

Pour avoir acceptée d'être rapporteur de ce travail de thèse. C'est sincèrement un grand honneur de vous compter parmi les membres du jury de ma thèse.

Dr Gérard BASTIAN

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail de thèse et en acceptant d'en être le rapporteur

Pr François CHAST

Merci pour votre soutien sans faille. Vous m'avez beaucoup appris, beaucoup transmis. Vous m'avez toujours stimulé pour me lancer dans ce travail. Merci de m'avoir donné la possibilité de réaliser cette thèse dans le cadre de ma vie professionnelle

Pr Jean-Michel SCHERRMANN

Vous avez été le premier à m'initier aux joies de la pharmacocinétique au cours de mes années d'internat ! Il y a 4 ans, c'est vous qui avez eu l'idée d'un sujet transversal avec en toile de fond la pharmacocinétique de population....

Pr Xavier DECLEVES,

Un grand merci pour tes encouragements constants, tes conseils et ton soutien amical

Laurence LABAT

En souvenir de nos discussions analytiques toujours très enrichissantes et amicales

Rui BATISTA, Marie-Laure BRANDELY, Stéphanie WEBER

Beaucoup d'années de travail passées ensemble, dans la bonne humeur et dans un climat très amical. Hier à l'Hôtel-Dieu, aujourd'hui à Cochin

Pr Michel VIDAL

Merci pour tes conseils, ta rigueur scientifique. J'apprécie tes qualités humaines, et cette nouvelle vie professionnelle

Benoît BLANCHET, Audrey THOMAS, Alain DAUPHIN

Une nouvelle équipe riche d'expérience et d'idées. Je suis heureux de partager avec vous cette nouvelle vie professionnelle

Deborah HIRT

Merci pour tes conseils avisés de spécialiste et ton humeur constante

Célia LLORET-LINARES

Merci pour cette collaboration, et de diriger cette étude OBEMO avec « maîtrise, force et persévérance » !

Pr Jean-Claude CHAUMEIL

Suite à un DEA assez lointain aujourd'hui, vous m'aviez régulièrement encouragé à me lancer dans une thèse. C'est aujourd'hui fait !

Anne VEKHOFF, Etienne LARGER, Ollivier LEGRAND

Je trouve passionnantes ces collaborations pharmaco-cliniques sans lesquelles ce travail n'aurait pas vu le jour

Alain PLE, Naïma TAFZI, Martine BABIARD

Un grand merci pour votre travail

Alexandre

Mon petit garçon, c'est à toi que je pense en premier. Les années passent trop vite, mais c'est promis, je passerai beaucoup plus de temps avec toi.

A mes parents

Je ne vous serai jamais assez reconnaissant de tout ce que vous avez fait depuis toujours.

Valérie,

Merci pour ton soutien, tes encouragements sincères, je sais que je peux compter sur toi

Yulia,

Tu as été très patiente et tu m'as également épaulé. Je suis très touché

Et tous ceux que j'ai probablement oublié

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCTION GENERALE | 8 |
| II. ETAT DES CONNAISSANCES | 10 |
| 1. INTRODUCTION : L'OBESITE, UNE PANDEMIE MONDIALE..... | 10 |
| 2. PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS ET OBESITE..... | 11 |
| 2.1. Modifications physiopathologiques induites par l'obésité : conséquences pharmacocinétiques | 11 |
| 2.1.1. Phase d'absorption : | 12 |
| 2.1.2. Phase de distribution : | 12 |
| 2.1.3. Modifications du métabolisme induites par l'obésité : | 13 |
| 2.1.4. Modifications de la fonction rénale induites par l'obésité : | 18 |
| 2.2. Modifications pharmacodynamiques induites par l'obésité..... | 20 |
| 2.3. Les descripteurs de poids chez le sujet obèse | 20 |
| 2.3.1. Le principe d'un estimateur de poids - généralités | 21 |
| 2.3.2. Indice de masse corporelle (IMC ou BMI) : | 23 |
| 2.3.3. Surface corporelle (SC)..... | 24 |
| 2.3.4. LBW et FFM : poids de masse maigre et masse non grasseuse | 25 |
| 2.3.5. Poids idéal (Ideal Body Weight IBW)..... | 30 |
| 2.3.6. Poids ajusté (ABW Adjusted Body Weight) | 33 |
| 2.3.7. Poids normal prédit (PNWT Predicted Normal Weight) | 34 |
| 2.3.8. Descripteurs de poids utilisés en pharmacocinétique : synthèse..... | 34 |
| 2.3.9. Modifications de la clairance chez le sujet obèse | 35 |
| 2.3.10. Modification du volume de distribution chez le sujet obèse | 38 |
| 2.3.11. Analyse comparative des descripteurs de poids..... | 41 |
| 2.4. Adaptations posologiques chez le sujet obèse - aspects réglementaires..... | 47 |
| 2.5. Les limites du concept d'estimateurs de poids | 49 |
| 2.6. Estimateurs de poids : que retenir pour la pratique ? | 50 |
| 2.7. Impact de l'obésité pour différentes classes pharmacologiques | 51 |
| 2.8. Spécificités pharmacologiques chez l'enfant obèse : | 52 |
| 2.9. Conclusion | 54 |
| 3. MODELISATION ET PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION..... | 55 |
| 3.1. Absorption..... | 55 |
| 3.2. Distribution | 56 |
| 3.3. Métabolisme et élimination..... | 57 |
| 3.4. Modèles compartimentaux | 59 |
| 3.5. L'approche de pharmacocinétique de population | 60 |
| 4. METFORMINE | 68 |
| 4.1. Présentation – mécanisme d'action..... | 68 |
| 4.2. Pharmacocinétique de la metformine : | 70 |
| 5. MORPHINE | 72 |
| 5.1. Présentation | 72 |
| 5.2. Pharmacocinétique de la morphine : | 72 |
| 6. IMATINIB..... | 73 |
| 6.1. Mécanisme d'action – présentation | 73 |
| 6.2. Pharmacocinétique de l'imatinib : | 75 |

| | |
|--|------------|
| II. TRAVAUX PERSONNELS | 78 |
| 1 . INTRODUCTION – OBJECTIFS GENERAUX..... | 79 |
| ETUDE N°1 | 82 |
| 2.1. Contexte : metformine et obésité | 83 |
| 2.2. Résultats : article n°1 | 84 |
| 2.3. Résultats: figures complémentaires à l'étude publiée (Eur J Clin Pharmacol) .. | 84 |
| 2.4. Eléments de discussion complémentaire | 98 |
| ETUDE N°2 | 100 |
| 3.1. Contexte : morphine et obésité | 101 |
| 3.2. Aspects méthodologiques : l'étude OBEMO | 103 |
| 3.3. Résultats : article n°2 | 106 |
| 3.4. Eléments complémentaires de discussion | 131 |
| ETUDE N°3 | 134 |
| 4.1. Contexte : imatinib et obésité | 135 |
| 4.2. Résultats : article n°3 | 137 |
| 4.3. Résultats : figures complémentaires à l'étude soumise à publication (Cancer Chemother Pharmacol) | 158 |
| 4.4. Eléments complémentaires de discussion | 160 |
| 5. DISCUSSION GENERALE | 163 |
| 6. PERSPECTIVES | 165 |
| 7. CONCLUSION | 165 |
| 8. BIBLIOGRAPHIE | 167 |
| 9. Liste des figures et tableaux | 181 |
| 10. ANNEXES | 183 |

Liste des abréviations :

α -GP : α -glyco-protéine

ABW: *Adjusted Body Weight* (Poids ajusté)

AIC : *Akaike information criterion*

AMT : Dose administrée

AUC : *Area Under the Curve* (ASC : Aire Sous Courbe)

BCRP : *Breast cancer resistance protein*

BIC : *Bayesian information criterion*

BMI : *Body Mass Index*

BSV : *Between Subject Variability* (Variabilité inter-individuelle)

BW : *Body Weight* (équivalent à TBW: *Total Body Weight*)= poids total ou poids actuel

CL/F : Clairance apparente d'élimination

Cmax : concentration maximum

CYP : Cytochrome P450

DV : *Dependent Variable* (variable dépendante : concentrations mesurées par exemple)

FFM : *Fat Free Mass*

GIST : *Gastro-Intestinal Stromal Tumor*

GST : Glutathion-S-transferase

HT: *Height*

IBW: *Ideal Body Weight*

II : Intervalle de dose

IMC : Indice de Masse Corporelle

IOV : Variabilité inter-occasions

IPRED : concentrations prédites par un modèle pharmacocinétique en fonction des paramètres pharmacocinétiques individuels

ITK : Inhibiteur de Tyrosine-Kinase

Ka : constante d'absorption

LBW : *Lean Body Weight* (LBM : *Lean Body Mass*)

LRT : *Likelihood Ratio Test* (test de vraisemblance)

M-3G/ M-6G : Morphine 3-glucuronide (Morphine 6-glucuronide)

MDRD : *Modified of the Diet Renal Disease*

MRP : *Multi-Drug resistance associated Protein*

NONMEM : *Non Linear mixed effect model*

NPDE : *Normalised Prediction Distribution Errors*

OAT : *Organic Anion Transporter*

OCT : *Organic Cation Transporter*

P-gp : P-glycoprotéine

PNWT: *Predicted Normal Weight* (Poids normal prédit)

RCP : Résumé Caractéristiques du produit

SC : Surface corporelle (BSA : *Body Surface Area*)

Tmax : temps d'apparition de la concentration maximum

UGT: Uridine glucuronosyltransferase

Vd/F : volume apparent de distribution

VPC : *Visual Predictive Checks*

WRES : *Weighted Res* (résidus pondérés)

I. INTRODUCTION GENERALE

Les modifications physiopathologiques induites par l'obésité sont susceptibles de modifier la pharmacologie et plus particulièrement la pharmacocinétique d'un grand nombre de médicaments. D'un point de vue épidémiologique, le nombre de patients concernés est élevé puisque la prévalence de l'obésité en France est d'environ 15%. Elle est considérée comme un problème majeur de santé publique. Compte-tenu des co-morbidités fréquemment associées à l'obésité, les sujets obèses sont des « consommateurs » importants de médicaments.

Toutes les étapes pharmacocinétiques peuvent-être touchées : modification des compartiments de l'organisme, modification de la fonction rénale, de l'expression des protéines du métabolisme,.... L'intensité des variations induites et leur impact clinique restent difficiles à anticiper en l'absence d'études spécifiques. L'une des questions posées chez le sujet obèse est celle de la « juste dose » des médicaments : faut-il modifier la posologie des médicaments ? Sur quelle base et plus précisément à partir de quelle variable morphologique ? C'est ainsi que se pose la question des descripteurs de poids (« *size descriptors* ») et leur intérêt dans le choix d'une posologie chez un patient obèse. La littérature est de plus en plus riche sur ce sujet et des descripteurs comme le poids de masse maigre (LBW) sont fréquemment cités pour décrire les variations de clairance. L'enjeu est effectivement de disposer d'un descripteur corrélé à une variable pharmacocinétique, et qui puisse en diminuer la variabilité inter-individuelle.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations consensuelles, ni de descripteur idéal ou « universel » adapté à l'ensemble des médicaments, et il est indispensable de privilégier les méthodologies d'étude performantes comme la pharmacocinétique de population.

Nous avons développé dans ce contexte des modèles de pharmacocinétique de population pour trois médicaments, chacun étant chef de file pharmacologique dans son domaine : la metformine, la morphine et l'imatinib. Les objectifs principaux étaient de décrire les modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité, et d'évaluer et comparer les performances de différents descripteurs de poids dans les modèles développés.

Un état des connaissances est fait sur la pharmacocinétique des médicaments chez les sujets obèses, notamment axé sur l'analyse des descripteurs de poids, puis un rappel est fait sur l'approche de pharmacocinétique de population et les données pharmacocinétiques des trois molécules étudiées ; Nous présentons et discutons les résultats obtenus dans la partie « Travaux personnels » à travers les 3 manuscrits publiés ou soumis à publication.

I. ETAT DES CONNAISSANCES

- **Pharmacocinétique des médicaments et obésité**
- **Modélisation et pharmacocinétique de population**
- **Metformine**
- **Morphine**
- **Imatinib**

II. ETAT DES CONNAISSANCES

1. INTRODUCTION : L'OBESITE, UNE PANDEMIE MONDIALE

L'obésité a atteint des proportions épidémiques à l'échelle de tous les pays et les patients obèses ne doivent plus être considérés comme une minorité démographique. **A l'échelle mondiale, l'OMS estimait un chiffre de 400 millions de sujets obèses en 2005 avec une projection à 700 millions d'obèses en 2015.** Le nombre de personnes en surpoids (environ 1 milliard et demi, dont cinq cent millions d'obèses) excède désormais celui des mal-nourris (environ 1 milliard) [Swinburn 2011].

Avec plus d'1/3 d'adultes en surpoids (et 5% d'obésité morbide) et un autre tiers d'obèses, les Etats-Unis sont l'un des pays les plus touchés par la pandémie. Avec environ 200 000 morts par an, l'obésité est devenue la deuxième cause de « décès évitables » après le tabac aux Etats-Unis et c'est la maladie chronique avec la prévalence la plus élevée [Flégal 2012].

Les pays émergents montrent des progressions plus alarmantes comme en Inde et en Chine avec plus de 30% des chinois en surpoids (IMC > 25). Les projections montrent que l'on pourrait atteindre des chiffres 1,12 billions d'obèse à l'échelle mondiale en 2030, à comparer aux 390 millions d'obèses en 2005 [Kelly 2008]. Les pays pauvres et leurs écarts de richesse spectaculaire sont désormais confrontés au double fardeau de la nutrition, obésité et malnutrition.

En Europe, la situation est également inquiétante puisque les chiffres de prévalence varient entre 9 et 29 % selon les pays considérés.

En France les enquêtes épidémiologiques Inserm/Roche ObéPi sont menées régulièrement depuis 1997 pour suivre l'évolution de la prévalence de l'obésité. La dernière enquête réalisée en 2009 révèle que 14,5 % des Français sont obèses (8,5 % en 1997) et 31,9 % sont en surpoids (29,8% en 1997). Elle touche toutes les tranches d'âges même si elle augmente avec l'âge, et les deux sexes.

Le surpoids et l'obésité sont définis par des valeurs seuils d'IMC. De nombreuses études et enquêtes épidémiologiques montrent clairement que l'excès de poids et l'obésité sont étroitement liés à une morbidité et un risque de mortalité accrus. Les principales morbidités associées sont le diabète, les pathologies cardio-vasculaires, l'hypertension... [Jansen 2002]. Le lien entre l'obésité et un risque accru de cancers est désormais bien établi et fait l'objet d'une littérature de plus en plus riche pour les cancers du colon, de l'œsophage, du rein, du sein, myélome et lymphome [Renehan 2008].

La prévalence de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent fera l'objet d'un paragraphe spécifique dans le manuscrit. Elle suit une tendance parallèle à celle de l'adulte. Elle est estimée dans la tranche d'âge 3-14 ans à 14,5% en France.

On note cependant quelques signaux positifs sur le plan épidémiologique. Il semble en effet que la prévalence de l'obésité se stabilise mais ne décline pas aux USA. Ainsi, entre 1980 et 1999 la prévalence aux USA de l'obésité adulte a augmenté de façon constante. Des données récentes suggèrent un ralentissement ou une stabilisation de cette tendance. Cette stabilisation récente n'est pas spécifique aux USA, elle a été constatée dans d'autres pays tel que le Royaume Uni, la Suisse, la Suède et l'Espagne.

Pourquoi cette stabilisation ? Les causes restent hypothétiques. Certains estiment que les efforts des campagnes de prévention commencent peut-être à donner leurs fruits. D'autres pensent qu'il est possible que la population a atteint une saturation biologique en termes d'obésité en ce sens que ceux qui sont les plus vulnérables à l'obésité, dans l'environnement actuel, souffrent déjà d'obésité.

2. PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS ET OBESITE

2.1. Modifications physiopathologiques induites par l'obésité : conséquences pharmacocinétiques

Les modifications physiopathologiques induites par l'obésité sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique d'un grand nombre de médicaments.

Les modifications induites touchent un grand nombre de fonctions physiologiques en lien direct avec les différentes étapes pharmacocinétiques. Les points majeurs sont

- une modification de la fonction rénale en rapport avec l'élévation du débit sanguin rénal, l'augmentation de la filtration glomérulaire et de la masse rénale,
- des modifications de l'expression de la Pgp et des enzymes du métabolisme, et plus généralement la fonction métabolique des médicaments,
- Une modification des compartiments de l'organisme.

Au total, les phases de métabolisme, de distribution (volume de distribution Vd) et d'élimination (clairance Cl) du médicament vont-être modifiées. La phase d'absorption est en général peu touchée. Ces différents points d'impact vont-être détaillés.

Dans ce contexte de nombreuses revues de synthèse portant sur les modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité et les conséquences sur différentes classes

pharmacologiques ont été publiées [Cheymol 1993, Cheymol 2000, Casati 2005, Marik 1998, Jain 2011, Abernethy 1986, Hanley 2010, Ingrande 2010, Morrish 2011, Abernethy 1982].

2.1.1. Phase d'absorption :

Il n'existe pratiquement pas de données permettant d'évaluer spécifiquement les modifications induites par l'obésité. Une augmentation du débit sanguin splanchnique pourrait en théorie diminuer la biodisponibilité mais aucune donnée expérimentale ne permet de confirmer cette hypothèse. Des modifications du métabolisme intestinal sont susceptibles d'être induites par l'obésité. Ce point est détaillé dans le paragraphe « modifications du métabolisme induites par l'obésité ».

2.1.2. Phase de distribution :

La distribution d'un médicament au sein des différents tissus de l'organisme est dépendante de nombreux facteurs (physiologiques, caractéristiques physico-chimiques du médicament...). Les modifications induites peuvent influencer sur le volume de distribution mais aussi la clairance plasmatique.

- **Liaison aux protéines :**

La concentration d'albumine ne semble pas modifiée de manière significative au cours de l'obésité à la différence de l'alpha α -glyco-protéine (α -GP) qui est augmentée [Benedeck 1984]. Les molécules basiques sont donc susceptibles d'avoir une modification de la liaison à l' α -GP avec une diminution de la fraction libre, donc de la forme active avec des conséquences pharmacodynamiques. **Par ailleurs une diminution de la forme libre d'un médicament induit une diminution de sa clairance.** Dans le cas d'un médicament métabolisé au niveau hépatique, les éventuelles modifications de concentrations de la forme libre dépendront du niveau d'extraction hépatique. Dans les études de pharmacocinétique de population de l'imatinib, l' α -GP (et l'albumine dans une moindre mesure) se sont révélées être des covariables sur la clairance de l'imatinib [Pétain 2008]. On n'observe cependant quasiment pas de modification des concentrations de la forme libre de l'imatinib en raison d'un faible coefficient d'extraction hépatique [Widmer 2006]. Des études ont également montré une augmentation de concentration des lipoprotéines avec un impact potentiel sur la pharmacocinétique de la ciclosporine chez le sujet obèse [Okuda 2002].

- **Débit sanguin cardiaque :**

Il existe une augmentation du volume sanguin, une augmentation de la masse des organes et plus particulièrement de la fraction d'éjection et du débit sanguin cardiaque. Les conséquences pharmacocinétiques restent mineures.

- **Composition corporelle :**

On note une modification importante des compartiments de l'organisme et notamment des modifications de la répartition des tissus gras et maigres. On a une augmentation de la masse grasse et de la masse maigre mais dans des proportions différentes (plus de tissu adipeux et moins de tissu maigre par kg de masse corporelle). La masse maigre représente 20 à 40% de l'excès de poids observé. On note également une augmentation de l'hydratation totale avec une modification de la répartition de l'eau (expansion du compartiment extra-cellulaire) [Martinoli 2003, Kyle 2003]. **Ces modifications des compartiments de l'organisme sont susceptibles de modifier le ou les volumes de distribution chez les sujets obèses** [Cheymol 2000]. Il existe enfin une augmentation du volume sanguin notamment dans l'obésité morbide [Alexander 1962, Zavorsky 2009].

Sur le plan métabolique, l'augmentation de la masse graisseuse induit également des modifications métaboliques. Le tissu adipeux est une véritable glande endocrine dont les sites métaboliques peuvent concourir à la variabilité pharmacocinétique des médicaments.

2.1.3. Modifications du métabolisme induites par l'obésité :

Le métabolisme des médicaments se situe essentiellement au niveau hépatique et fait intervenir deux grands types de systèmes enzymatiques, les réactions de phase 1 et les réactions de phase 2 qui consistent en des réactions de conjugaison et produisent des composés plus polaires.

Il existe une tendance générale à un état inflammatoire chronique de faible intensité à l'origine d'une plus forte prévalence d'hépatite stéatosique non alcoolique (NASH syndrome) [Wree 2011]. Ces troubles associés vont modifier la fonction hépatique avec des conséquences sur la fonction métabolique des médicaments [Fisher 2009].

Les modifications hépatiques sont multiples. On note tout d'abord une infiltration graisseuse du tissu hépatique chez 90% des sujets obèses. Les perturbations hépatiques non alcooliques associées peuvent aller d'une simple stéatose non inflammatoire au NASH syndrome associé à une hépatite active inflammatoire (chez 20% des sujets obèses et 50% des obésités morbides) [Harnois 2006]. Globalement, les études réalisées dans des modèles de stéatose hépatique ou de NASH syndrome suggèrent fortement des modifications d'activités enzymatiques et des transporteurs impliqués dans le métabolisme [Buechler 2011].

On observe également un état inflammatoire chronique de bas niveau chez les patients obèses. Le tissu adipeux est considéré comme un organe sécrétant différents médiateurs dont des adipokines et d'autres cytokines comme l'IL-6 ou le TNF- α . Des études expérimentales ont suggéré que l'inflammation ou un syndrome infectieux pouvait modifier le métabolisme de certaines molécules. L'expression des cytochromes P450 hépatiques et extra-hépatiques est susceptible de subir une régulation négative au cours de l'inflammation ou d'une infection. Il s'agit en fait d'un mécanisme de défense de l'organisme avec déviation du métabolisme. La régulation se situe essentiellement au

niveau de l'étape de transcription via la production de cytokines, IL-1, IL-6, et TNF- α essentiellement, et leur action sur des facteurs de transcription [Morgan 2001, Renton 2004]. De la même façon, une régulation négative des isoformes hépatiques de UGT1A1, 1A9, et 2B5 est décrite dans un modèle expérimental d'infection [Richardson 2006]. Les régulations négatives sont donc susceptibles d'augmenter la biodisponibilité de certains médicaments.

Réactions enzymatiques de phase 1 :

la très grande majorité des enzymes sont constitués par le groupe des cytochromes CYP.

- **CYP3A4**

L'étude de la pharmacocinétique de molécules tests ou marqueurs (comme le midazolam ou l'érythromycine) métabolisées par CYP3A4 chez les sujets obèses et non-obèses montre le plus souvent mais non systématiquement une diminution de l'activité enzymatique associée à une diminution de la clairance de ces molécules [Greenblatt 1984, Flechner 1989]. Une étude réalisée chez 24 volontaires sains avec le test respiratoire à l'érythromycine (utilisant la ^{14}C) N-méthyl-erythromycine) montre une activité diminuée du CYP3A avec l'obésité [Hunt 1992]. Dans le cas du midazolam et du docetaxel, les résultats ne montrent pas de différence significative pour les clairances [Greenblatt 1984].

- **CYP2E1**

LE CYP2E1 est beaucoup moins fréquemment impliqué dans le métabolisme des médicaments (5% des réactions de phase1). A la différence du CYP3A4, les études montrent plutôt une augmentation de l'activité enzymatique associée à l'obésité. Ces variations ont notamment été montrées avec des anesthésiques comme l'halothane et le sévoflurane [Higuchi 1993]. Il convient ainsi d'être prudent avec le paracétamol, la voie métabolique utilisant le CYP2E1 même si elle reste très minoritaire par rapport à la voie de conjugaison conduit en effet à un métabolite toxique (NAPQ1) [Abernethy 1982].

- **CYP1A2 et CYP 2D6**

Dans les deux cas, la littérature indique plutôt une tendance à une augmentation de l'activité enzymatique. Cet effet a été bien montré avec la théophylline [Blouin 1980]. Il convient cependant d'être prudent sur le plan méthodologique en raison du facteur tabac. Le tabac a un effet inducteur le CYP1A2. A l'inverse, il semble qu'il n'y ait aucune différence significative dans une étude réalisée avec la caféine, véritable marqueur du CYP1A2 [Caraco 1995].

- **CYP2C9**

On note ici une tendance à une légère augmentation de l'activité enzymatique mais avec des résultats inégaux selon les molécules étudiées (clairance augmentée pour la phénytoïne et

l'ibuprofène). Les variations d'activité sont par contre non significatives pour deux sulfamides hypoglycémisants (glimépiride et glipizide).

- **CYP 2C19**

On note enfin une augmentation de la clairance du diazépam chez le sujet obèse (métabolisé par le 2C19) [Abernethy 1982].

L'état inflammatoire et la fibrose hépatique pourraient-êre à l'origine de ces modifications d'activité enzymatique [Kotlyar 1999]. Indépendamment du facteur poids, il convient également de tenir compte des polymorphismes associés à certains CYP dans l'interprétation des résultats, notamment les CYP 2D6, 2C9 et 2C19.

- **Xanthine oxydase :**

Il n'existe quasiment pas de données concernant la xanthine oxydase et l'obésité.

Il semble donc que l'obésité induise une modification d'activité des systèmes enzymatiques hépatiques impliqués dans le métabolisme des médicaments. **Il convient néanmoins d'être prudent à la généralisation de ces données et comme en témoignent certains résultats contradictoires :**

Il existe peu de données expérimentales qui évaluent spécifiquement l'influence de l'obésité sur le métabolisme hépatique. Dans la plupart des cas, il s'agit de résultats extrapolés à partir d'études faites dans des pathologies hépatiques fréquemment associées à l'obésité ou bien de modèles expérimentaux d'inflammation. D'autre part, **les modifications d'activité enzymatique supposées sont dans la plupart des cas extrapolées sur la base d'une différence de clairance du médicament métabolisé par le CYP étudié, entre un groupe de sujets obèses et non obèses.** Les dosages de métabolites qui permettent une approche de type phénotypage ne sont pas toujours réalisés. **Il faut privilégier les molécules considérées comme de véritables marqueurs d'un CYP.** Par ailleurs, il s'agit le plus souvent de petites cohortes et les méthodologies sont de simples comparaisons entre groupe de sujets obèses et un groupe de sujets non-obèses. Les différences d'activité sont difficiles à mettre en évidence compte-tenu des variabilités résiduelles des CYP. Dans le cas le CYP3A4, l'activité enzymatique peut varier d'un rapport de 1 à 10. Elle est encore plus importante pour le CYP2D6. Enfin, il convient d'être prudent quant à l'extrapolation chez l'homme des données expérimentales obtenues avec des modèles d'obésité chez l'animal [Irizar 1995].

Quoi qu'il en soit, il semble que **les résultats varient selon la voie métabolique : dans le cas du CYP 3A4, on note plutôt une activité diminuée et donc une clairance diminuée, alors qu'elle est plutôt augmentée avec le CYP 2E1**. Pour les autres CYP, on note également une tendance à une augmentation de la clairance des médicaments mais les différences restent le plus souvent non significatives.

Réactions enzymatiques de phase 2

Parmi les réactions de phase 2, la glucuro-conjugaison est une des voies enzymatiques les plus fréquemment mises en œuvre. Contrairement aux réactions de phase 1 et notamment celles médiées par les cytochromes P450 où l'on constate des modifications d'activité induites par des pathologies hépatiques et l'obésité, il semble que les réactions de glucuronidation soient relativement peu touchées. Les résultats des modèles expérimentaux montrent là encore des résultats controversés et contradictoires. Une des raisons peut-être liées à la diversité des isoformes des UGT, 15 isoformes d'UGT décrites. Il convient de ne pas extrapoler les résultats d'une isoforme à l'autre. D'autre part, les modifications hépatiques induites par l'obésité peuvent revêtir différentes formes cliniques avec des résultats différents selon la nature et la gravité de la symptomatologie associée. La présence d'un syndrome inflammatoire associé est un facteur constant et important à prendre en compte. Une diminution de l'expression des ARNm des UGT hépatiques (1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4, 2B7, 2B10, 2B11, 2B15, 2B17) évaluée sur des biopsies chez l'homme a également été décrite et corrélée avec le score inflammatoire dans différentes pathologies hépatiques aiguës [Congiu 2002]. Des travaux expérimentaux récents chez un modèle de souris montrent que la stéatose associée à l'obésité augmente l'expression des ARNm de plusieurs isoformes d'UGT (Ugt1a1, -1a6, -1a9, -2a3, -3a1, and -3a2) [Xu J, 2012]. Malgré certains résultats contradictoires, il semble que la capacité de glucuronidation ne soit pas ou peu affectée par la plupart des pathologies hépatique et notamment une stéatose hépatique [Lloret Linares 2009, Patwardhan 1981].

En dehors du foie, les UGT (Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase) sont également exprimées au niveau de la bordure des entérocytes, du tissu adipeux et du rein, il faut donc en tenir également compte.

Dans le cas du paracétamol, les études montrent une augmentation de la clairance chez les sujets obèses avec notamment un ratio urinaire paracétamol/paracétamol-glucuronide augmenté [Abernethy 1982]. L'augmentation de la glucuronidation du paracétamol associée à une stéatose hépatique a également été mise en évidence dans des modèles expérimentaux de microsomes hépatiques. Dans la plupart des cas, la variation est proportionnelle au poids total car la clairance normalisé par le poids des sujets obèses par rapport aux sujets non obèses reste constante ou légèrement inférieure. La morphine, qui subit un intense métabolisme par les UGT avec un effet de premier passage hépatique fait partie des médicaments qui ont été étudiés dans le cadre de ce travail.

Parmi les autres enzymes de phase 2, **la GST Glutathion S-Transferase** et ses isoformes semblent également montrer une augmentation d'activité chez le sujet obèse. Le busulfan, un cytotoxique à faible marge thérapeutique et associé à un polymorphisme génétique fréquent chez l'enfant, a fait l'objet de plusieurs études chez les sujets obèses. L'étude de Gibbs [1999] montre une clairance du busulfan par voie orale significativement augmentée chez les adultes et adolescents obèses. La normalisation de la clairance par le poids total n'élimine pas les différences entre les groupes non obèses et **obèses alors qu'une normalisation par la surface corporelle ou le poids idéal ajusté est associée à une absence de différence des clairances**. Ces résultats sont en faveur d'une activité de l'isoforme GSTA1-1 étroitement corrélée à la surface corporelle et au poids idéal ajusté. Les études réalisées en pharmacocinétique de population montrent également des augmentations de la clairance du busulfan chez les sujets obèses mais non proportionnelle au poids total [Browning 2011, Nguyen 2006].

Comme pour les modifications des enzymes de type 1, un des mécanismes possibles semble lié à l'infiltration graisseuse hépatique.

Transporteurs protéiques :

Il n'existe pas d'études spécifiques concernant l'impact de l'obésité sur des transporteurs comme la P-gp. Nous disposons essentiellement de résultats indirects avec des modèles expérimentaux. Ainsi dans l'inflammation, l'expression et l'activité de la P-gp (entérocytes et système nerveux central) sont diminuées via des cytokines comme l'IL-6, l'IL-1, l'IL-10 et le TNF- α (modèles expérimentaux et in vitro) [Goralski 2003, Bertilsson 2001].

Ces régulations s'avèrent probablement complexes car après une diminution initiale d'activité de la P-gp sous l'influence d'une exposition continue au TNF dans un modèle de capillaire cérébral de rat, on observe dans un deuxième temps une augmentation de l'expression de la P-gp [Bauer 2007]. Des études ciblées spécifiquement sur l'obésité doivent-être réalisées pour mieux comprendre les modifications induites.

Au total, il est probable **que l'obésité puisse induire des modifications d'activité de la P-gp**, un transporteur fortement impliqué dans le métabolisme des médicaments. Des études cliniques spécifiques doivent confirmer cette hypothèse.

Influence du débit sanguin hépatique :

Il semble cependant que le débit sanguin hépatique soit plutôt augmenté chez les sujets obèses. Les molécules métabolisées et associées à un haut rendement d'extraction hépatique (et donc un effet de premier passage hépatique important) sont métabolisées rapidement et sont beaucoup plus sensibles aux variations de débit sanguin hépatique qu'aux modifications de métabolisme

enzymatique. Le débit sanguin hépatique est un facteur limitant de clairance, et la clairance totale de ces molécules est un marqueur indirect de débit sanguin hépatique. Les molécules qui répondent à ces critères comme le propranolol, la propofol, le fentanyl, le fentanyl, la paclitaxel ont fait l'objet d'études chez les sujets obèses.

La clairance hépatique du propofol est également liée au débit sanguin hépatique. Les résultats d'une étude récente de pharmacocinétique de population montre **une clairance du propofol augmentée chez les sujets obèses** avec le poids total comme co-variable de la clairance associé à un exposant allométrique de 0,72 ($CL = 2.33 \text{ L/min} \times [TBW/70]^{0.72}$) [Van Kralingen 2011]. Des résultats analogues sont obtenus chez l'enfant avec le poids total comme co-variable sur la clairance mais non sur le Vd (meilleure covariable que le LBW ou IBW [$CL \text{ (L/min)} = 1.70 \times (TBW/70)^{0.8}$] [Diepstraten 2012]).

Dans le cas du fentanyl et du sufentanyl, les résultats sont hétérogènes : la clairance du sufentanyl est augmentée chez les sujets obèses mais la différence est non significative [Shibutani 2004]. Elle est corrélée au poids pour le fentanyl avec une différence significative [Schwartz 1991]. Ces différences sont possiblement liées à des biais méthodologiques et notamment des groupes de patients non représentatifs (trop faible étendue de poids étudiés dans le cas du sufentanyl). La clairance du paclitaxel est également augmentée chez l'obèse mais non significativement [Spareboom 2007].

Au total, **l'hypothèse d'un débit sanguin hépatique augmenté dans l'obésité est suffisamment étayée** même si certaines études montrent un niveau de preuves limité mais plus en raison de faiblesses méthodologiques. Pour évaluer le débit sanguin hépatique, il est important de sélectionner des molécules à haut rendement d'extraction hépatique (clairance au moins supérieure à 1,5 L/min comme le sufentanyl, le paclitaxel, ou le propofol) pour se rapprocher du débit sanguin hépatique (2 – 2,5 L /min).

2.1.4. Modifications de la fonction rénale induites par l'obésité :

On peut retenir chez le sujet obèse, une élévation du débit sanguin rénal, une augmentation de la filtration glomérulaire et de la masse rénale [Rea, 2006]. L'élimination rénale des médicaments inclue trois types de processus, la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire, et la réabsorption tubulaire.

La plupart des études montrent que la fonction rénale est modifiée dans l'obésité avec notamment une augmentation du débit de filtration glomérulaire (Pai 2010). L'obésité induit des modifications de type pathologique sur la fonction rénale qui peuvent s'apparenter à une hyperfiltration glomérulaire observée dans les premiers stades de la néphropathie diabétique. Sur le plan histologique, la surface

glomérulaire des reins de sujets obèses est plus importante que chez les sujets non obèses [Rea 2006].

Chez le sujet obèse il peut-être assez difficile de distinguer la composante liée directement au surpoids de celle associée aux co-morbidités fréquemment associées à l'obésité. L'obésité est-elle même un facteur de risque d'insuffisance rénale notamment chez les patients avec une obésité morbide [Kasiske 1986]. Chez les enfants obèses et à la différence des adultes, on note une fréquence élevée d'albuminurie, témoin d'un dysfonctionnement glomérulaire. Les modifications induites par l'obésité sur les composantes sécrétion et réabsorption tubulaire sont moins connues.

Un très grand nombre de médicaments font l'objet d'une élimination rénale et les études pharmacocinétiques réalisées chez les sujets obèses vont dans la majorité des cas dans le même sens avec une augmentation de la clairance totale. Pour les médicaments exclusivement éliminés par filtration glomérulaire, on note des résultats analogues. Dans la classe des antibiotiques, les études montrent une augmentation de la clairance de la vancomycine avec le poids total chez les sujets obèses dans le cadre d'une étude réalisée chez 24 patients [Bauer 1998]. Dans le cas du carboplatine, on note également une clairance augmentée avec le poids chez les patients obèses [Schmitt 2009] mais également avec d'autres estimateurs de poids comme IBW [Ekhart 2009].

L'évaluation de la composante sécrétion tubulaire peut-être réalisée très indirectement par des médicaments éliminés également par une part de sécrétion tubulaire en plus de la filtration glomérulaire. C'est le cas du procainamide. Dans une étude réalisée sur une petite cohorte (n=7 par groupe), la clairance rénale est augmentée dans un groupe de sujets obèses en liaison avec une augmentation de la sécrétion tubulaire. Dans cette étude, l'estimateur IBW semble par ailleurs plus performant que le poids total pour évaluer les variations de clairance [Christoff 1983]. Une augmentation de la clairance est également notée dans l'obésité pour le cisplatine, le topotecan [Spareboom 2007] la ciprofloxacine [Allard 1993], la digoxine [Abernethy 1981] et qui semble résulter d'une augmentation de la composante sécrétion tubulaire. Néanmoins, les méthodologies utilisées dans ces études ne permettent pas de manière formelle de distinguer finement les différentes composantes de l'élimination rénale.

Il n'existe quasiment pas d'études permettant d'évaluer l'impact sur la réabsorption tubulaire. Dans le cas du Lithium, il semble que la réabsorption soit diminuée chez le sujet obèse car la clairance rénale est augmentée et la filtration glomérulaire inchangée chez les sujets obèses. Il convient néanmoins de ne pas généraliser cette seule observation [Reiss 1994].

Au total, on la fonction rénale est augmentée chez les sujets obèses avec des corrélations avec différents estimateurs de poids comme le poids total, le LBW, IBW. Cette augmentation est liée à une augmentation de la filtration glomérulaire mais également de la sécrétion tubulaire pour les médicaments concernés.

Les différences ou le manque de significativité de certains résultats doivent-être plutôt mis en liaison avec des biais méthodologiques, et le peu d'études réalisées en pharmacocinétique de population. Dans une majorité de cas, il s'agit de simples études comparant un groupe de sujets obèses et non-obèses avec par ailleurs des différences de poids souvent trop restreintes.

Des résultats contradictoires ou des variabilités élevées au cours d'étude sur la fonction rénale chez le sujet obèse peuvent-être également expliqués par une altération de la fonction rénale liée aux fréquentes co-morbidités associées à l'obésité et non directement à l'obésité elle-même.

L'obésité est donc susceptible de modifier les différentes étapes de métabolisme et d'élimination des médicaments. Les composantes hépatiques et rénales ont pour conséquence d'augmenter la clairance plasmatique des médicaments dans l'obésité. Sur le plan quantitatif, seules les études de pharmacocinétique de population permettent de comparer les différents degrés de corrélation entre un estimateur de poids et la variation du paramètre pharmacocinétique.

2.2. Modifications pharmacodynamiques induites par l'obésité

Ce point ne sera pas détaillé dans ce manuscrit mais cette composante doit évidemment être prise en compte lorsque l'on évalue l'administration d'un médicament chez un sujet obèse. Les raisons sont essentiellement liées à des modifications de l'expression ou d'affinité de certains récepteurs.

2.3. Les descripteurs de poids chez le sujet obèse

Les termes « descripteur » ou « estimateur de poids » sont équivalents et seront employés indifféramment dans le manuscrit.

La mise en évidence et l'utilisation d'un descripteur de poids, s'inscrivent dans la logique d'estimer plus spécifiquement les compartiments physiologiques de l'organisme susceptibles d'être liés au devenir pharmacocinétique du médicament. **Une des difficultés majeures avec le sujet obèse est l'augmentation non proportionnelle des différents compartiments de l'organisme.**

On note chez le sujet obèse une augmentation de masse aussi bien du compartiment maigre que de la masse adipeuse comparativement à des sujets non-obèses de même âge, de même sexe et de même taille. La part d'augmentation liée à la masse maigre compte pour environ 20 à 40% de l'excès total de poids. Le pourcentage de tissu maigre rapporté au poids total est réduit alors que le

pourcentage de tissu gras rapporté au poids est quasiment doublé [Forbes 1983]. De quelle manière ces modifications vont-elles affecter les étapes de distribution et d'élimination du médicament ? Ce sont les questions qui doivent être posées en ce qui concerne la pharmacocinétique chez le sujet obèse.

2.3.1. Le principe d'un descripteur de poids - généralités

La question des descripteurs de poids chez le patient obèse est un point majeur pour mieux connaître et quantifier l'influence de l'obésité sur la pharmacocinétique des médicaments.

Dans le cadre d'une analyse de pharmacocinétique de population, les descripteurs de poids sont des covariables dont la prise en compte dans le modèle peut modifier la variabilité inter-individuelle d'un paramètre comme la clairance ou le volume.

Le poids total (ou poids actuel) est évidemment le descripteur le plus couramment utilisé. Il intervient directement dans la posologie pour un grand nombre de médicaments quand celle-ci est exprimée sous forme de posologie pondérale. Le poids total intervient également dans les formules d'estimation de la clairance de la créatinine de type Cockcroft et Gault. Les règles d'adaptations posologiques chez l'insuffisant rénal reposent le plus souvent sur des abaques avec la clairance de la créatinine. Le poids intervient dans la question des performances respectives des différentes estimations de la fonction rénale : équation de Cockcroft et Gault, formules de type MDRD,.... [Janmahasatian 2008, Nawaratne 1998].

Le poids est un élément majeur du développement pharmacocinétique d'un nouveau médicament : la posologie doit-elle être adaptée au poids ou non ? Dans le cas des études de pharmacocinétique de population, c'est l'une des co-variables les plus fréquemment étudiées.

Chez les patients obèses, et malgré une littérature scientifique de plus en plus abondante, les connaissances sur la pharmacocinétique des médicaments restent limitées. Deux types de questions peuvent-être posés :

- Pour un médicament dont le RCP mentionne une posologie pondérale : est-il possible d'extrapoler au patient obèse ?
- Pour un médicament avec une posologie exprimée sous forme de dose fixe, est-il licite de garder le principe d'une dose fixe chez un patient obèse ? Lors du développement d'un médicament, les études de pharmacocinétique de phase 1 et 2 sont toujours réalisées et validées dans des populations non obèses. Une dose fixe est-elle toujours valide chez le patient obèse ?

Cette question se pose avec le développement des chimiothérapies par voie orale et notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase. Dans le cas d'une dose fixe, le poids pourrait-il à l'importante variabilité inter-individuelle observée pour cette classe ?

Lorsque des posologies pondérales sont indiquées dans les RCP, elles font intervenir le poids total. L'extrapolation au patient obèse impliquerait une similitude structurelle et fonctionnelle de l'organisme entre sujet obèse et non-obèse. Cette affirmation pourrait-être acceptable chez des patients de poids « normal » ; **elle montre d'évidentes limites chez le sujet obèse car l'excès de poids n'est pas répartie de manière homogène entre le tissu adipeux et le compartiment de masse maigre** [Kjellberg 1970].

A titre d'exemple, dans le cadre des procédures d'enregistrement d'un médicament, l'intérêt d'un descripteur de poids qui montre avec la clairance une relation linéaire sur une large échelle de poids, y compris chez des sujets obèses est particulièrement important. Appliqué au LBW, les études de dose réalisées avec des posologies en mg/kg de poids de masse maigre pourraient être extrapolées chez des sujets obèses même si ceux-ci ont été exclus des essais cliniques.

Dans le cas des anticancéreux, les schémas posologiques sont le plus souvent basés sur des doses adaptées à la surface corporelle. Comme pour le poids total, et en l'absence d'études spécifiques, ce descripteur montre d'importantes limites en cas d'extrapolation au patient obèse. Cette question sera développée dans le paragraphe sur la surface corporelle.

La notion de descripteur idéal de poids est en réalité relative à une zone de poids ou d'IMC. Ainsi le poids total est un estimateur tout à fait satisfaisant pour un IMC < 25 kg/m². Son utilisation devient inadaptée chez le patient obèse avec un risque accru de toxicité.

Aujourd'hui, les deux descripteurs les plus utilisés dans la pratique clinique sont le poids total et la surface corporelle. L'une des raisons tient évidemment à la simplicité de mesure. Le poids total est issue d'une mesure directe, la surface corporelle se calcule aisément et reste un estimateur de référence dans le cas des anticancéreux même si la première formule proposée reste sujet à controverse (Dubois 1916). Dans l'immense majorité des cas, ces deux descripteurs ne sont pas extrapolables ni validés chez le patient obèse. Il est donc nécessaire de disposer d'autres estimateurs de poids et de connaître leur pertinence chez le patient obèse [Green 2004, Sparreboom 2007, Hanley 2010, Han 2007].

Un estimateur idéal de poids doit tenir compte de la composition corporelle. Dans la recherche d'une dose de médicament adaptée, la composition du corps s'avère quasiment plus importante que le poids et la taille. L'âge et le sexe sont deux variables à prendre en compte dans l'estimation de la composition de l'organisme. L'âge et le sexe sont liés à la proportion de masse maigre et au métabolisme basal [Cunningham, 1980]. La plupart des descripteurs de poids s'attachent donc à évaluer des compartiments spécifiques du corps. On distingue des mesures directes, considérées comme les méthodes de référence, et les méthodes indirectes, d'estimation.

Les mesures directes font appel à des méthodes sophistiquées, réservées à des centres et des équipes spécialisées. Elles sont le plus utilisées dans le cadre d'explorations de désordres nutritionnels ou d'études physiologiques. Les méthodes indirectes sont basées sur des équations permettant une estimation des différents compartiments et donc un accès très aisé. Leurs performances sont notamment évaluées sur la concordance des résultats avec les méthodes directes. Ce sont ces estimateurs de poids qui sont généralement utilisés dans les études pharmacocinétiques, notamment les études de pharmacocinétique de population.

Les estimateurs intègrent dans leurs formules des paramètres objectifs et facilement évaluables comme l'âge, la taille, le poids total, le sexe et éventuellement l'origine ethnique. L'estimateur idéal doit-être suffisamment robuste pour être linéaire et ne pas introduire de biais sur une large étendue de co-variables comme le poids, ou l'âge [Green, 2004].

2.3.2. Indice de masse corporelle (IMC ou BMI) :

La formule définitive de l'IMC a été validée par Keys et al. [1972] et permet de définir de manière consensuelle la notion de sujet obèse ou en surpoids [WHO]. Sa valeur prédictive a été définie chez les hommes par rapport au risque de survenue d'événement coronarien.

| |
|--|
| $\text{IMC} = \text{BW} / (\text{HT}^2 / 100)$ <p>BW en kg, HT en cm</p> |
|--|

En théorie, l'IMC est probablement l'un des descripteurs les plus pratiques pour estimer l'obésité puisque sa valeur définit la notion même d'obésité ou de surpoids et de risque de morbi-mortalité associée. Sur un plan pharmacocinétique et pharmacométrique, l'IMC reste néanmoins un descripteur assez médiocre et non utilisé pour définir un schéma posologique : il est proportionnel au poids total mais ne permet pas de distinguer la part de poids revenant à un excès de graisse ou une masse osseuse ou musculaire importante. Des sujets avec un IMC identique pourraient ainsi avoir des degrés d'adiposité différents. Dans des groupes de patients homogènes sur le critère obésité, l'IMC semble néanmoins bien corrélé à la masse grasse [Garrow 1985]. Le sexe n'intervient pas et la validation initiale de l'IMC n'a été réalisée que chez l'homme.

Obésité et valeurs d'IMC :

- 25 < IMC < 29,9 : surpoids
- 29,9 < IMC < 34,9 : obésité modérée
- 35 < IMC < 39,9 : obésité sévère
- IMC > 40 : obésité morbide

2.3.3. Surface corporelle (SC)

$$SC (m^2) = BW^{0,425} \times HT^{0,725} \times 0,007184$$

La surface corporelle est l'un des plus anciens descripteurs puisque les premières formules ont été proposées en 1916 [Du Bois 1916]. Malgré des limites liées à sa validation initiale (cohorte restreinte n= 43), la surface corporelle reste l'estimateur de référence pour les anticancéreux. Plus récemment, une formule simplifiée a été proposée [Mosteller 1987]. Les estimations de SC manquent néanmoins d'exactitude chez des sujets obèses [Sardinha 2006].

Les schémas posologiques des cytotoxiques sont le plus souvent ajustés à la surface corporelle. Cette pratique, ancrée dans les habitudes depuis plus de 50 ans, validée dans les dossiers d'enregistrement repose sur des bases fragiles [Pinkel 1958, Crawford 1950]. En milieu hospitalier, la pratique d'adaptation des doses à la surface corporelle est intégrée dans l'ensemble des procédures de préparation centralisée des cytotoxiques. L'adaptation des doses à la surface corporelle ou au poids a comme objectif de diminuer la variabilité inter-individuelle et donc l'exposition au cytotoxique. Cette hypothèse a rarement été validée par des études utilisant une méthodologie adaptée [Leveque 2012]. Indépendamment de l'obésité, la pertinence d'utiliser une dose adaptée à la surface corporelle plutôt qu'une dose fixe fait l'objet d'un débat dans la communauté scientifique [Mathijssen 2007, Hempel 2007]. Plus récemment, la question des doses adaptées ou non à la surface corporelle est relancée avec l'utilisation des doses arrondies (« dose-banding ») [Chatelut 2012].

Dans le cas de l'obésité, une des limites liée à la surface corporelle tient à l'attitude empirique qui consiste le plus souvent à bloquer à 2 m² la SC (« capping BSA ») lors de l'adaptation posologique des médicaments anticancéreux chez les patients obèses ou de forte surface corporelle [Dooley 2002]. Dans une enquête réalisée aux Etats-Unis sur les adaptations de doses des anti-cancéreux chez les sujets obèses, les méthodes les plus fréquemment utilisées sont le blocage de la SC à 2 m², et l'utilisation d'un descripteur comme le poids ajusté avec un facteur 40% [Thompson 2010]. Cette attitude de blocage liée à la crainte d'un surdosage est clairement associée à un risque de sous-exposition. Elle est remise en cause par plusieurs études et peut aboutir à une perte de chance chez le sujet obèse [Hunter 2009, Field 2008, Griggs 2005].

La surface corporelle montre un profil assez proche et une corrélation linéaire avec le LBW pur décrire la clairance d'un médicament. Néanmoins, à la différence du LBW, la SC n'intègre pas les modifications de composition corporelle.

Plus récemment, la Société Américaine d'Oncologie Clinique (ASCO) a publié des recommandations sur les schémas posologiques d'anticancéreux chez les patients obèses [Griggs 2012]. A l'exception de certaines situations (doses fixes), les patients obèses doivent recevoir la totalité de la dose après

calcul de la surface corporelle avec le poids total, et sans blocage. Dans le calcul de la surface corporelle, les auteurs n'indiquent pas d'autres descripteurs de poids.

2.3.4. LBW et FFM : poids de masse maigre et masse non grasseuse

Le LBM (Lean Body Mass ou LBW Lean Body Weight) et FFM (Fat Free Mass) sont deux descripteurs de poids qui permettent chacun d'évaluer la masse maigre de l'organisme. Sur un plan physiologique, ces deux compartiments ne sont pas totalement superposables même si les valeurs pour un individu donné restent très proches. En pratique, c'est le LBW qui est essentiellement utilisé comme descripteur de poids dans les études pharmacocinétiques.

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (ou DEXA ou DXA pour dual energy X-ray absorptiometry) est l'une des meilleures méthodes de référence pour l'estimation de la FFM [Janmahasatian 2005]. En pratique clinique, la DXA est utilisée essentiellement pour la mesure de la densité minérale osseuse. Sur un plan physiologique et considérant les différents compartiments de l'organisme, la FFM reflète la somme de la masse minérale osseuse et des tissus mous (sans gras) [Lukaski 1993]. La FFM est composée ainsi des muscles, os, un grand nombre d'organes vitaux et les fluides extra-cellulaires. La différence entre FFM et LBW tient au fait que le LBW intègre en plus les lipides des membranes cellulaires, le système nerveux central et la moelle osseuse. Cette fraction lipidique supplémentaire ne représente cependant qu'un très faible pourcentage du poids total (3% chez l'homme, 5% chez la femme). Sur cette base, les estimations de FFM et LBW peuvent-être considérées comme des valeurs interchangeables lorsqu'il s'agit d'évaluer l'impact de co-variables pharmacocinétiques [Janmahasatian 2005].

Le FFM reste avant tout un descripteur essentiellement utilisé dans les études physiologiques sur l'obésité. A la différence du LBW qui tend à devenir un estimateur de référence la FFM n'est quasiment pas évaluée comme covariable dans les études pharmacocinétiques chez les patients obèses hormis quelques études ponctuelles (Jaber 1993).

D'autres méthodes sont également décrites pour l'estimation de la FFM, notamment les mesures d'impédance (BIA *bioelectrical impedance analysis*) [Lukaski 1986], ou d'autres plus anciennes : mesure de l'eau totale de l'organisme.

LBW (ou LBM) : poids de masse maigre

Le principe d'une estimation du LBW fait l'objet d'une littérature assez riche avec de nombreuses controverses sur les équations proposées. Les premières équations permettant d'estimer le LBW partir de paramètres simples comme le poids total et la taille ont été décrites par Hume [1966]. Le rationnel d'une telle estimation s'appuyait sur des travaux antérieurs indiquant des corrélations entre volume érythrocytaire, LBW, poids et taille. Les équations proposées en fonction du sexe chez 29

hommes et 27 femmes montrent des corrélations satisfaisantes entre le LBW estimé et le LBW de référence. Les échantillons étudiés concernent cependant un nombre restreint de sujets obèses.

LBW - Formule de Hume (1966) :

$$\text{Homme : } (0,33 \times \text{TBW}) + (0,34 \times \text{HT}) - 29,6$$

$$\text{Femme : } (0,30 \times \text{TBW}) + (0,42 \times \text{HT}) - 43,3$$

La formule initiale d'estimation du LBW de Humes n'est pratiquement plus utilisée.

L'une des formules de LBW les plus utilisées est celle décrite initialement par **James [1976]**:

LBW – Formule de James (1976)

$$\text{Homme : } \text{LBW} = 1,1 \times \text{TBW} - (0,0128 \times \text{BMI} \times \text{TBW})$$

$$\text{Femme : } \text{LBW} = 1,07 \times \text{TBW} - (0,0148 \times \text{BMI} \times \text{TBW})$$

L'équation proposée par James dérive en réalité de travaux antérieurs qui visaient à montrer une corrélation entre l'eau totale de l'organisme et le BSA chez des sujets obèses et non obèses. Dans cette étude, l'algorithme de Hume et Wyers [1971] montraient effectivement de très bonnes corrélations chez l'homme (0,997) et la femme (0,985) et donc entre le LBW, la taille et le poids (le BSA intégrant le poids et la taille). Les équations proposées par Humes et Wyers en 1971 sont ainsi différentes de celles proposées initialement par Humes en 1966 et ce sont elles qui sont à l'origine de la formule de James. On notera un nombre relativement restreint de sujets de poids très élevés dans la cohorte représentée par l'ensemble de ces études. Ce biais est à l'origine des limites de la formule de James pour une estimation correcte du LBW dans les fourchettes très élevées de poids.

Le LBW selon la formule de James reste un descripteur très utilisé dans les études pharmacocinétiques et notamment en pharmacocinétique de population. Les études réalisées avec cette formule ont permis de mettre en avant l'intérêt du LBW comme estimateur de poids de référence chez le sujet obèse, notamment pour les molécules à caractère hydrophile. La pertinence du LBW selon la formule de James a été développée dans plusieurs revues de synthèse sur la pharmacocinétique dans l'obésité [Morgan 1994, Cheymol 2000, Han 2007].

En 2005, le débat a été relancé avec l'étude de Janmahasatian [2005] et la proposition d'une nouvelle formule pour l'estimation du LBW. La formule de James reste satisfaisante pour les sujets non-obèses. Cette estimation qui intègre le poids au carré dans sa formule donne cependant des valeurs aberrantes pour les patients de plus de plus de 110 kg. Green [2002] évoque cette limite en indiquant que la formule s'avère inexacte aux extrêmes de poids et de taille. La courbe du LBW en fonction du poids total montre un pic puis décroche au-delà d'un certain seuil avec une courbe

descendante et une sous-estimation du LBW chez les patients de poids élevé : la courbe décroche au-delà d'un certain seuil (Figure 1).

Une des limites des travaux de James est que sa population étudiée ne reflétait pas les caractéristiques de la population actuelle et les sujets avaient un BMI maximum de 43 kg/m².

"these formulae may be physiologically inaccurate at the extreme of height and weight. This limitation can be seen by the fact that LBW reaches a peak, then begin to decrease, as TBW increases".

Janmahasatian a proposé en 2005 une seconde formule permettant d'évaluer le LBW : *"LBW = (9270xTBW)/(A+B x BMI) where A and B are 6680 and 216 respectively, for males, and 8780 and 224, respectively for females"*.

C'est cette formule qu'il convient d'utiliser de manière générale et notamment chez les patients obèses pour l'estimation du LBW

| LBW – Formule de Janmahasatian | |
|--------------------------------|--|
| Homme : | $LBW \text{ (kg)} = 9270 \times TBW / [6680 + (216 \times BMI)]$ |
| Femme : | $LBW \text{ (kg)} = 9270 \times TBW / [8780 + (244 \times BMI)]$ |

La formule est validée versus une méthode de référence du LBW, l'impédance bioélectrique (BIA).

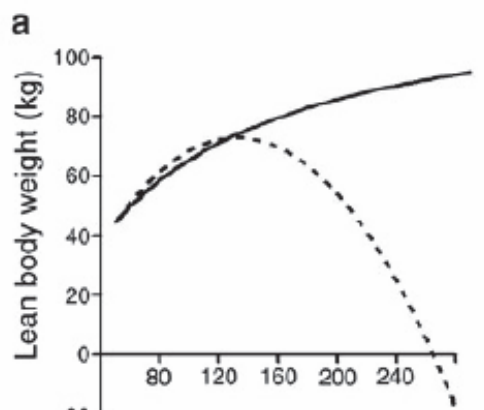


Figure 1. Relation entre le LBW (selon formule de James en ligne pointillées et Janmahasatian en ligne pleine) et le poids total dans une population d'hommes avec une taille standardisée de 1,7m [selon Han 2007]

Quelle formule de LBW utiliser ?

Les deux formules d'estimation de LBW, James et Janmahasatian, montrent une excellente corrélation pour des sujets non-obèses [Han 2007]. L'écart augmente significativement chez les sujets obèses et notamment les sujets avec des poids supérieurs à 110 kg (Figure 1).

Les recommandations pour l'estimation du LBW sont donc en faveur de l'équation de Janmahasatian, qui s'avère robuste sur une très large gamme de poids [Hanley 2010].

A titre d'exemple, le LBW selon la formule de **Janmahasatian** est ainsi fréquemment recommandé pour l'ajustement posologique des anesthésiques chez les patients atteints d'obésité morbide, notamment le propofol, le fentanyl, le remifentanyl et le **thiopental [Ingrande, 2010]**. Les curarisants sont également décrits dans cette revue générale et c'est IBW qui est recommandé pour le vecuronium, l'atracurium, et le rocuronium avec une des durées d'action prolongées pour le poids total vs IBW.

Validation des formules d'estimation du LBW chez le patient âgé :

Les populations étudiées lors des études de validation des formules LBW ne comportaient que très peu de sujets âgés (âge supérieur à 65 ans). Ce point est important car l'incidence de l'obésité tend à augmenter avec l'âge, les sujets âgés sont les plus concernés par la prise de médicaments, et la marge thérapeutique est moindre compte-tenu des co-morbidités associées ou des polymédications. Indépendamment du critère obésité, les sujets âgés ont en général une masse maigre diminuée [Forbes 1970], une clairance diminuée [Triggs 1975] à l'origine d'une variabilité pharmacocinétique plus importante pour de nombreux médicaments. A cet effet, Mitchell et al. ont évalué la robustesse de plusieurs équations estimant le LBW par rapport à une méthode de référence (le DXA) dans une population de 1665 sujets âgés de plus de 70 ans, de poids variables et stratifiés selon l'IMC [Mitchell 2010]. Trois équations destinées à l'estimation de la FFM ou du LBW ont été évaluées. Elles montrent toutes une surestimation des valeurs de poids par rapport à la technique DXA sur l'ensemble des IMC étudiés avec un biais de 5,5 kg pour l'équation de Janmahasatian. Il convient néanmoins de relativiser ces écarts notamment dans le cas des études de pharmacocinétique de population. Un écart de 5 kg (environ 10 % du LBW) reste relativement faible au regard de la variabilité inter-individuelle observée dans la clairance par exemple (30 à 60 % voire 100 % pour certains médicaments) lorsque la covariable BW ou IBW est utilisée dans l'expression du schéma posologique plutôt que LBW [Hanna 2005, Matthews 2004]. L'utilisation d'une covariable LBW permet de réduire significativement la variabilité de la clairance chez le sujet obèse comme cela a été montré pour le fentanyl [Han 2007, 2008]. L'étude confirme que **la valeur estimée de LBW reste pertinente dans l'expression d'un schéma posologique pondéral y compris chez le sujet âgé**. L'étude n'ayant été réalisée que chez des hommes, des validations s'avèrent nécessaires chez les femmes âgées d'autant plus que le sexe est une covariable forte chez le sujet obèse.

Intérêt et limites du LBW comme covariable dans les études pharmacocinétiques

De plus en plus d'études, et notamment en pharmacocinétique de population, montrent que le LBW est l'un des descripteurs de poids les plus performants chez le sujet obèse et s'avère être une

meilleure covariable que le poids total sur la clairance et le volume de distribution. Cela signifie que l'intégration du LBW comme descripteur de poids dans un schéma posologique permettrait de réduire significativement la variabilité pharmacocinétique chez le sujet obèse.

Rappelons qu'il n'existe pas de descripteur universel pour l'ensemble des médicaments et seules des études spécifiques avec une méthodologie adaptée (de type pharmacocinétique de population par exemple) permettent de définir le meilleur estimateur pour chaque médicament.

Application au propofol

Les anesthésiques généraux sont l'une des classes pharmacologiques les plus étudiées en ce qui concerne les modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité. En effet, s'il est très important de maintenir pendant l'intervention un équilibre hémodynamique et une hématoxémie satisfaisants, c'est au moment du réveil que la qualité du protocole anesthésique retenu va s'exprimer pleinement. Pour minimiser les complications postopératoires en particulier respiratoires, les effets résiduels des agents anesthésiques doivent être réduits ce qui implique une parfaite connaissance des facteurs responsables de variabilité pharmacocinétique.

Parmi les anesthésiques, le propofol a fait l'objet de nombreuses études chez le patient obèse notamment pour le choix d'un estimateur de poids. Les modèles de pharmacocinétique de population décrits par Schuttler et al. [2000] pour le propofol montrent une relation non linéaire entre le poids total et la clairance du propofol. Cette absence de linéarité est à l'origine d'un temps de réveil allongé chez le patient obèse lorsque la dose de propofol est adaptée au poids total au cours de l'induction. Le schéma posologique conduit alors à des concentrations plasmatiques trop élevées. D'autres descripteurs de poids comme le LBW sont considérés comme des covariables plus performantes en termes de prédictivité. Dans le cas du propofol, le LBW montre ainsi une relation non linéaire avec le poids total et une relation linéaire avec la clairance [Han 2007].

La comparaison des deux descripteurs, TBW (poids total) et LBW, a été évaluée sur un modèle de pharmacocinétique de population du propofol initialement décrit avec TBW comme covariable pour la clairance $[CL=86.4L.h^{-1}*((TBW/70)^{0.75}) - 2.7*(age-60)]$. Les paramètres pharmacocinétiques ont été recalculés avec un modèle restreint n'utilisant que le LBW $[CL=\theta*(LBW/55)]$. Les performances ont été comparables chez les patients non obèses alors que le modèle associé au LBW montre de meilleures performances (RMSE et ME) dans le groupe de patients obèses [McLeay 2008]. La même méthodologie a été utilisée sur un modèle pharmacodynamique initialement publié par Shafer [1988]. La simulation et la comparaison des schémas posologiques (bolus en induction puis entretien) utilisant le TBW montre des temps de réveil prolongés dans le groupe de patients obèses alors qu'ils sont équivalents avec le LBW

[McLeay, 2008]. Ces résultats suggèrent donc l'intérêt d'un schéma posologique du propofol basé sur le LBW.

Dans le cas des modifications de Vd du propofol induites par l'obésité, les choses sont « moins simples ». Le coefficient de partage octanol/eau du propofol (<20) montre qu'il s'agit d'un agent liposoluble, mais pas suffisamment pour se concentrer préférentiellement dans le tissu adipeux. Le V_{ss} est augmenté chez le patient obèse mais l'augmentation est proportionnelle au poids du corps [Servin 1993]. D'autres études montrent des résultats nuancés voire contradictoires et Ingrande [2011] confirme la supériorité du LBW en induction d'anesthésie dans le cadre d'une étude clinique contrôlée en comparant un schéma posologique du propofol basé sur le TBW et un basé sur le LBW chez des patients ayant une obésité morbide (IMC > 40). **Les résultats sont donc en faveur d'un schéma posologique du propofol en induction d'anesthésie basé sur le LBW (100 mg.kg⁻¹.h⁻¹).**

La difficulté à expliquer de manière claire la pharmacocinétique du propofol chez le patient obèse tient notamment à son caractère lipophile mais avec une affinité relativement limitée pour le tissu adipeux.

2.3.5. Poids idéal (Ideal Body Weight IBW)

A la différence du LBW qui repose sur un rationnel physiologique fort, IBW trouve son origine dans une logique épidémiologique basée sur la mortalité en fonction du poids.

Formule de Devine [1974] :

Ce sont les assurance-vie qui dès le début du vingtième siècle utilisent des tables « poids-taille » pour décrire la population générale. Ces tables s'inspiraient elles-mêmes des principes de calculs de poids idéal décrits au 19^{ème} siècle et connus sous le terme d'index de Broca : le poids en kg devrait être égal à la taille en cm – 100 ± 15% pour les femmes et ± 10% pour les hommes(1871). C'est dans les années 40 que des compagnies d'assurance américaines élaborent des tables de poids standardisées pour les hommes et femmes (« Metropolitan Life tables of height and weight ») [Ideal weight for men and women 1942, 1943] régulièrement réactualisées et ne faisant intervenir que la taille. **Le terme de poids désiré** est introduit un peu plus tard (1959 Metropolitan Desirable Weight Table) et **devient progressivement synonyme de poids idéal** et considéré comme étant associé à la plus faible mortalité [Harrison 1985]. Le terme controversé poids désiré ou idéal disparaît avec les dernières éditions pour des raisons éthiques et éviter de mauvaises utilisations.

Au cours des années, ces tables ont été utilisées pour définir l'obésité, et l'IBW a été interprété comme l'équivalent du poids de masse maigre et comme estimateur indirect du LBW [Ritschel 1986]. Les deux termes ont ainsi été utilisés indifféremment d'autant plus que la mesure du LBW est extrêmement complexe à réaliser. Depuis la publication de formules spécifiques d'estimation du LBW, les choses sont néanmoins différentes.

Devine publie son équation et utilise le poids idéal dans des études pharmacocinétiques avec la gentamicine en l'intégrant dans des schémas posologiques (Figure 2). D'autres études montrent qu'IBW est un meilleur descripteur de poids que le poids total pour décrire la pharmacocinétique de la digoxine et théophylline [Ritschel 1986]. Des auteurs ont pointé certaines limites à l'équation de Devine : chez les femmes de petite taille, l'IBW estimé s'avère très bas et trop éloigné d'un poids cible à atteindre.

| IBW - Equation de DEVINE | |
|---------------------------------|--|
| Homme : | $IBW = 45,4 + 0,89 \times (HT - 152,4) + 0,45$ |
| Femme : | $IBW = 45,4 + 0,89 \times (HT - 152,4)$ |
| | <i>(HT en cm)</i> |

Equation de Devine (en unité anglo-saxonnes)

Homme IBW (kg) = 50 kg + 2,3 kg for each inch over 5 feet
 Femme IBW (kg) = 45,5 kg + 2,3 kg for each inch over 5 feet

D'autres équations d'estimation du poids idéal utilisant également les tables d'assurance-vie mais avec un mode de calcul moins empirique et basées sur des analyses de régression poids-taille ont été proposées pour des applications pharmacocinétiques [Robinson 1983]. A l'inverse cette formule peut montrer certaines limites pour les hommes de taille élevée. Un compromis pourrait-être de privilégier la formule de Robinson pour les femmes et la formule de Devine pour les hommes. Par ailleurs pour les sujets avec une obésité morbide, ces équations semblent peu réalistes car le poids idéal estimé s'avère une cible quasi-impossible à atteindre.

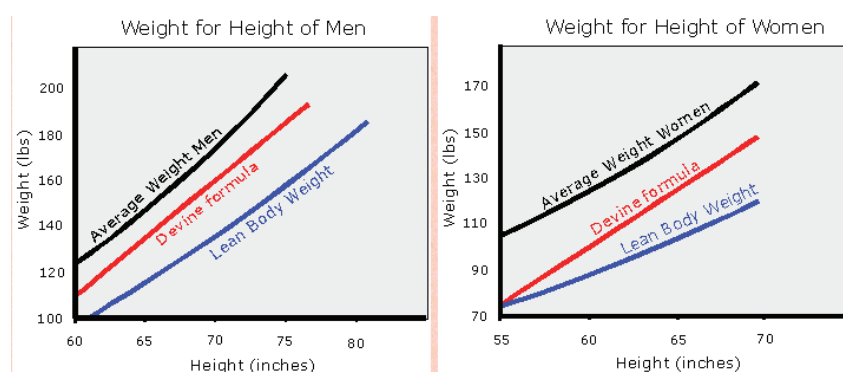


Figure 2. Courbes IBW et LBW en fonction de la taille (comparaison des différentes équations d'estimation)
 [Steven B. Halls. <http://www.halls.md/ideal-weight/devine.htm>]

Indépendamment de la pertinence pharmacocinétique, le poids idéal est une notion qui ne doit pas être figée. Le poids idéal varie probablement selon l'origine ethnique et varie également au cours du temps : le poids idéal (associé à une espérance de vie) augmente au fur et à mesure des années.

Lemmens et al [2005] proposent une formule très simple de poids idéal simplement basée sur l'IMC sachant qu'un IMC « normal » se situe entre 20 et 25. La formule $IBW = IMC / HT^2$ est proposée sur ce raisonnement avec une valeur chiffrée à :

$$IBW = 22 / HT^2$$

On reste ici sur une pertinence plus clinique ou épidémiologique que pharmacocinétique.

Les comparaisons des différentes formules montrent quoi qu'il en soit des résultats assez proches [Pai 2000] et l'équation de Devine reste la plus utilisée pour l'estimation du poids idéal dans les études publiées.

L'équation de Devine pour IBW est une équation simple faisant intervenir comme seule variable la taille. D'autres descripteurs intègrent également la taille dans leur équation. Ces équations posent le problème de l'exactitude des variables mesurées comme la taille ou le poids total chez un patient. Les mesures de poids total du patient peuvent également poser problème en milieu hospitalier. Les patients ne sont pas systématiquement pesés, ce qui pose également d'importants soucis pour l'expression des posologies pondérales de médicament d'autant plus que le poids d'un patient peut varier considérablement au cours de son hospitalisation.

Des articles récents ont comparé les performances respectives de différents descripteurs utilisés comme covariables en pharmacocinétique de population. IBW est de plus en plus souvent critiqué [Han 2007] car les seules variables de l'équation de Devine sont la taille et le sexe. Cela sous entendrait que des sujets de même sexe et de même taille aient un même poids idéal et possiblement le même poids de masse maigre. L'utilisation du poids idéal dans un schéma posologique impliquerait l'administration d'une dose identique de médicament pour des sujets de même taille. Ce principe semble évidemment aller à l'encontre de tout rationnel physiologique, néanmoins le principe d'adapter la dose d'un médicament en se référant à la stature générale, la taille ou plus généralement la corpulence n'est pas totalement illogique et IBW reste une covariable régulièrement évaluée dans les études de pharmacocinétique de population. Enfin, les critiques formulées à l'égard d'IBW tiennent également à son origine puisque IBW n'a pas été développé initialement pour des objectifs pharmacologiques. Dans le cas du procainamide, IBW a été utilisé pour expliquer les variations de clairance rénale chez des sujets obèses mais dans une étude sans analyse de pharmacocinétique de population [Cristoff 1983].

Devine a décrit son équation d'estimation d'IBW dans le cadre d'une étude avec un aminoside, la gentamicine. Par la suite, un grand nombre d'études sur les aminosides chez les sujets obèses ont utilisé un descripteur basé initialement sur IBW mais avec des améliorations de type facteur correctif : **c'est le principe du descripteur « poids ajusté » ABW (adjusted body weight).**

Le pourcentage de poids idéal (« percent IBW ») est un estimateur dérivé du poids idéal puisqu'il représente le pourcentage de poids idéal rapporté au poids total et a été initialement décrit par Rodvold [1988].

$$\% \text{ IBW} = \text{TBW}/\text{IBW} \times 100$$

Une autre expression du pourcentage de poids idéal est représentée par la formule $\text{TBW} - \text{IBW}/\text{IBW} \times 100$ [Christoff 1983].

Même si la formule de Devine montre d'évidentes limites comme covariable pharmacocinétique en n'intégrant que le paramètre taille, l'IBW est cité et évalué dans plusieurs études pharmacocinétiques. Il se révèle être un estimateur intéressant pour des substances hydrophiles comme le rocuronium dans la classe des curarisants [Leykin 2004]. Les valeurs absolues d'IBW et LBW sont relativement proches et l'utilisation d'IBW s'intègre dans la même logique que le LBW (exemple des molécules hydrophiles et du volume de distribution).

2.3.6. Poids ajusté (ABW Adjusted Body Weight)

$$\text{ABW} = \text{IBW} + f \times (\text{TBW} - \text{IBW})$$

f = facteur correctif spécifique d'une molécule

Le poids ajusté est un descripteur de description récente et développé à des fins pharmacocinétiques. Il possède les qualités requises pour un estimateur puisqu'il intègre les variables poids, taille et sexe dans sa formule. Son principe repose sur une approche « réaliste » en prenant comme base l'IBW et en lui ajoutant un excès de poids (facteur correctif) ce qui se traduit par une valeur intermédiaire entre IBW et TBW. Son originalité tient donc à l'introduction d'un facteur correctif variant selon la molécule considérée. L'équation répond à un rationnel fort d'un **descripteur dépendant de la composition de l'organisme mais individualisé selon le médicament considéré**. ABW a ainsi été développé dans la classe des aminosides caractérisée par une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, et plusieurs études ont mis en avant l'intérêt d'ABW dans le cas des aminosides [Bauer 1983, Traynor 1995]. Dans cet exemple, le facteur correctif était de 0,45 pour la gentamicine, 0,37 pour la tobramycine et 0,42 pour l'amikacine. Dans le cas de la tobramycine, des tables de recommandations ont arrondi le facteur correctif à 0,40 et cette recommandation figure dans l'une des notices américaines des spécialités de tobramycine (**Sicor Pharmaceuticals**). Malgré cette approche originale, ABW reste encore peu utilisé probablement en raison du caractère variable du facteur correctif qui doit-être défini molécule par molécule.

L'accroissement du nombre de publications analysant ces différents descripteurs dans le cadre d'études de pharmacocinétique de population traduit l'engouement scientifique autour des études

pharmacologiques chez les sujets obèses. Cette multiplication de résultats pose néanmoins le problème de la mise en application et l'élaboration de recommandations pratiques chez le sujet obèse.

2.3.7. Poids normal prédit (PNWT Predicted Normal Weight)

| | |
|--------|--|
| Hommes | $PNWT = (1,57 \times TBW) - (0,0183 \times BMI \times TBW) - 10,5$ |
| Femme | $PNWT = (1,75 \times TBW) - (0,0242 \times BMI \times TBW) - 12,6$ |

Le PNWT est l'un des descripteurs les plus récemment décrit. A la différence d'autres estimateurs, PNWT a été conçu avec un objectif purement pharmacocinétique [Dufull, 2004]. Il reste sous-utilisé.

2.3.8. Descripteurs de poids utilisés en pharmacocinétique : synthèse

Tableau 1. Principaux descripteurs de poids utilisés en pharmacocinétique

| Descripteur de poids (size-descriptor) | Equation | Références |
|---|--|--------------------|
| IMC indice de masse corporelle Kg/m ² | $IMC = BW / (HT/100)^2$ | Keys 1972 |
| BSA Surface corporelle | $SC (m^2) = BW^{0,425} \times HT^{0,725} \times 0,007184$ | Du Bois 1916 |
| LBW Formule de James | $LBW = 1,1 \times TBW - (0,0128 \times IMC \times TBW)$ | James 1976 |
| Poids de masse maigre (lean body weight) | $LBW = 1,07 \times TBW - (0,0148 \times IMC \times TBW)$ | H F |
| LBW Formule de Janmahasatian | $LBW = 9270 \times TBW / [6680 + (216 \times IMC)]$ | Janmahasatian 2005 |
| Poids de masse maigre (lean body weight) | $LBW = 9270 \times TBW / [8780 + (244 \times IMC)]$ | H F |
| IBW Poids idéal (Ideal body weight) | $IBW = 45,4 + 0,89 \times (HT - 152,4) + 4,5$ $IBW = 45,4 + 0,89 \times (HT - 152,4)$ | H F Devine 1974 |
| ABW Poids ajusté (Adjusted body weight) | $ABW = IBW + f \times (TBW - IBW)$ F facteur correctif d'une molécule | |
| PNWT Poids normal prédit (Predicted normal weight) | $PNWT = (1,57 \times TBW) - (0,0183 \times IMC \times TBW) - 10,5$ $PNWT = (1,75 \times TBW) - (0,0242 \times IMC \times TBW) - 12,6$ | H F Dufull 2004 |

H homme ; F femme ; HT taille en cm ; TBW poids total en kg

2.3.9. Modifications de la clairance chez le sujet obèse

Dans le cas des traitements chroniques, la clairance est l'un des paramètres pharmacocinétiques les plus importants. La clairance est peu influencée par l'excès de masse grasse (à moins d'un métabolisme au sein du tissu adipeux). L'utilisation d'un estimateur de poids (intégré dans une posologie pondérale de type mg/kg) et corrigeant les différences de clairance entre sujets obèses et non-obèses s'avérerait particulièrement utile pour la définition d'un schéma posologique optimal de maintenance [Han 2007].

Concernant les relations entre la **clairance et LBW**, plusieurs observations doivent-être faites. Dans la pratique clinique, les méthodes les plus utilisées pour adapter la posologie d'un médicament sont réalisées avec des doses pondérales (par exemple en mg/kg) à partir du poids total en se basant sur le principe que les fonctions biologiques impliquées dans la pharmacocinétique d'un médicament sont proportionnelles au poids total. **Or**, 99% des processus métaboliques, ce qui inclut la clairance des médicaments et implique le foie et le rein, se situent dans la masse maigre [Roubemanoff 1991]. **Ce constat physiologique est en faveur d'un descripteur comme le LBW pour décrire la clairance d'un médicament.**

Par ailleurs, le fonctionnement physiologique du foie et du rein est susceptible d'être modifié par l'obésité. La masse maigre n'augmente pas linéairement avec le poids total mais elle augmente quand même et les sujets obèses ont un ratio LBW/BW inférieur à celui des sujets des sujets non obèses [Forbes 1983]. **De manière générale, on peut considérer que les fonctions d'élimination ou de métabolisme du foie et du rein sont augmentées.** Ainsi, la clairance d'un médicament est plus importante chez un sujet obèse qu'un sujet non obèse.

Lorsque l'on analyse plus finement la littérature sur l'influence de l'obésité sur le rein et la fonction rénale en général, les résultats semblent contradictoires selon les études. Ainsi les valeurs estimées de clairance de la créatinine montrent soit des valeurs augmentées, constantes voire diminuées chez les sujets obèses comparativement aux sujets non-obèses. Une des causes de cette disparité tient certainement aux imprécisions liées aux calculs d'estimations de la clairance de la créatinine comme indicateur du débit de filtration glomérulaire, notamment chez le sujet obèse. C'est tout le débat à propos des performances comparées des équations de Cockcroft et Gault, et des équations de MDRD susceptibles d'être validées chez le sujet obèse. La clairance hépatique des médicaments est beaucoup moins décrite chez le sujet obèse. Les processus physiologiques associés à l'obésité ne vont pas tous dans le même sens mais on peut s'attendre une augmentation des processus de métabolisme hépatique et donc de clairance hépatique chez le sujet obèse. Dans le cas du fentanyl éliminé par voie hépatique, Shibutani et al. [2004] montrent des résultats indiquant l'intérêt du LBW. Un rappel sur les liens entre obésité et clairance hépatique a été développé précédemment.

Au total, la clairance d'un grand nombre de médicaments augmente linéairement avec le LBW et non linéairement avec le poids total.

Le LBW peut-être considéré comme l'un des descripteurs de poids les plus prédictifs de la clairance des médicaments et de manière générale de la phase d'élimination [Morgan 1994]. Green et al indiquent cependant dans une revue de synthèse des descripteurs de poids que le LBW est le meilleur descripteur dans seulement 35% des études où il est pris en compte. Il semble donc difficile de généraliser ce concept.

A la différence du volume de distribution, **les caractéristiques physico-chimiques du médicament comme la lipophilie ont peu d'influence sur les modifications de clairance induites par l'obésité.** Ce point est cohérent avec le mécanisme de clairance qui est avant tout lié à des caractéristiques physiologiques. Han et al [2007] ont été les premiers à « promouvoir » le LBW comme descripteur permettant au mieux de refléter les modifications physiologiques induites par l'obésité avec un impact sur la clairance des médicaments.

3 points sont donc en faveur du LBW :

- La clairance absolue est augmentée chez les sujets obèses
- La clairance augmente non linéairement avec le poids total
- La clairance montre une corrélation linéaire avec le LBW

L'expression des clairances en fonction du LBW permettrait ainsi de prédire une exposition du médicament chez des sujets obèses même s'ils sont exclus des essais cliniques et d'éviter des risques de surdosage. Cette attitude de prudence est d'ailleurs utilisée « de manière empirique » pour certains médicaments comme l'enoxaparine où la dose de l'AMM de 1 mg/kg n'est pas utilisée au-delà d'un certains poids (figure 3).

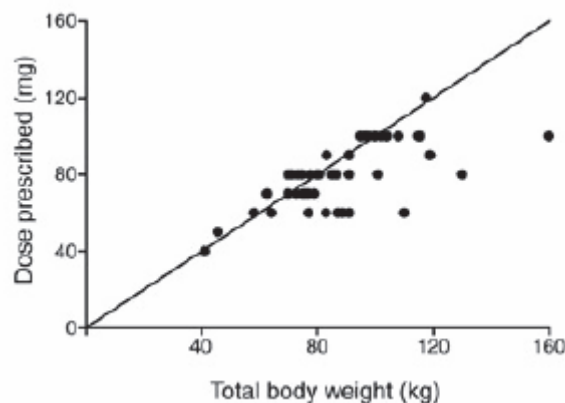


Figure 3. Etude observationnelle des prescriptions d'enoxaparine en fonction du poids (n=50). La ligne pleine l'utilisation d'une posologie de 1 mg/kg (étude de Green B, non publiée : *Dosing of enoxaparin in obese patients, University of Brisbane, 2002*) [Selon Han 2007]

Pour étayer cette hypothèse, Han et al reprennent des résultats de clairance rénale de l'énoxaparine chez des patients obèses et non-obèses, en normalisant les valeurs par le poids total ou le LBW. Les résultats confortent l'intérêt de LBW avec une absence de différence significative pour les clairances normalisées de l'énoxaparine par LBW (Tableau 2).

| | Mean \pm SD (range) | | P-value from repeated measures ANOVA |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Normal-weight | Obese | |
| Absolute clearance (ml/min) | 90.90 \pm 16.25 (69.0 – 124.0) | 131.07 \pm 34.62 (85.0 – 216.0) | <0.01 |
| WT-normalized clearance (ml/min/kg) | 1.40 \pm 0.22 (1.04 – 1.82) | 1.03 \pm 0.19 (0.78 – 1.31) | <0.01 |
| LBW-normalized clearance (ml/min/kg) | 2.03 \pm 0.35 (1.46 – 2.97) | 1.88 \pm 0.30 (1.53 – 2.55) | 0.27 |

Tableau 2. Clairance rénale de l'énoxaparine chez des sujets obèses et non-obèses

The obese population had significantly higher absolute clearance, in accordance with Observation 1, and significantly lower WT-normalized clearance, in accordance with Observation 2. When clearance was normalized to LBW2005, no significant difference was observed between normal-weight and obese individuals, in accordance with observation 3. WT, total body weight; LBW, lean body weight; ANOVA, analysis of variance [Selon Han 2007]

Le terme de « masse pharmacocinétique » est quelquefois utilisé pour LBW et pour illustrer les relations linéaires existant entre clairance et LBW.

Expression du poids dans les équations d'estimation de la fonction rénale :

Sur un plan méthodologique, il convient d'être prudent quant à l'évaluation de covariables dont les équations d'estimation intègrent des variables représentatives de processus physiologiques très différents. Ainsi, l'équation de Cockcroft et Gault qui permet une estimation de la clairance de la créatinine et de la fonction rénale intègre la créatinine et le poids. **Dans une approche de pharmacocinétique de population, il est conseillé de normaliser cette équation par le poids afin d'éliminer l'effet du poids de la clairance estimée de la créatinine.** Cela permet de distinguer clairement les effets de la fonction rénale et les effets des estimateurs de poids dans l'analyse de la variabilité de la clairance d'un médicament. Cette approche est décrite par Mould et al [2002] dans l'évaluation de covariables sur la variabilité pharmacocinétique du topotécan.

Par ailleurs, lorsque l'on analyse l'influence de différentes covariables, il est important de mieux connaître les interrelations entre ces covariables. Ainsi, les estimateurs de la fonction rénale et les estimateurs de poids peuvent montrer des interrelations car les équations d'estimation de la fonction rénale font intervenir le poids, la taille ou le sexe dans leurs formules [Park 2012].

Même si certaines études montrent des résultats contradictoires, on peut retenir que physiologiquement, la clairance rénale est corrélée au poids. La mesure de la fonction rénale requiert des explorations non utilisables dans la pratique médicale courante. Il est donc habituel d'utiliser des estimations de la fonction rénale à partir d'équations. Les deux fonctions les plus couramment utilisées sont la clairance de la créatinine estimée par l'équation de Cockcroft et Gault (CG) (en mL/min) et le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de MDRD (Modification of Diet in

Renal Disease, en mL/min/1,73m²). La valeur prédictive du MDRD est globalement supérieure à la valeur de clairance estimée par l'équation de Cockcroft mais la formule de MDRD reste un descripteur imparfait en termes d'exactitude compte-tenu d'une sous-estimation du débit pour les sous-groupes de sujets avec des débits > 60 mL/min/1,73m².

Rappel (intérêts comparés des deux types d'estimation) :

- MDRD estime mieux le débit de filtration glomérulaire (DFG) chez l'homme et CG chez la femme.
- Quel que soit l'âge et notamment chez les plus de 60 ans, MDRD estime mieux le DFG. CG estime mieux le DFG chez les sujets minces et MDRD chez les sujets en surpoids ou obèse.
- Enfin, si la fonction rénale est altérée, le DFG est toujours mieux estimé par la formule du MDRD.

A cet effet, une troisième équation a été proposée, le CKDEPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology) (Levey, 2009). Au-delà de l'hétérogénéité des pratiques quant aux utilisations respectives de ces équations pour adapter la posologie d'un médicament à la fonction rénale, une des questions posée est celle du choix du descripteur de poids dans les équations de Cockcroft et MDRD : faut-il utiliser le poids total ou un autre descripteur comme LBW dans la formule de Cockcroft pour estimer la clairance chez un sujet obèse ?

Pai et al. ont comparé différents descripteurs de poids (TBW, LBW, IBW, ABW, BSA selon Du Bois ou Mosteller) sur les performances prédictives des équations de MDRD et Cockcroft-Gault par rapport à la clairance de la créatinine mesurée (base de données de la FDA).

On peut noter dans cette étude l'utilisation d'un estimateur mixte non encore décrit dans la littérature, le CG_TAL. Le CG_TAL consiste à utiliser le poids total pour un IMC < 30, ABW pour un IMC compris entre 30 et 40 et le LBW pour un IMC > 40.

Au total, les meilleures performances sont atteintes avec une utilisation sélective des descripteurs de poids. L'utilisation du LBW (pour un IMC > 40) et du poids total ou du poids ajusté ABW (pour un IMC < 40) dans l'équation de Cockcroft-Gault a permis d'atteindre les plus faibles biais et une plus grande précision chez plus de 60% des sujets. Les équations MDRD et CKDEPI utilisant différents descripteurs de poids ont permis d'atteindre une meilleure précision uniquement pour les sujets avec une clairance de la créatinine entre 30 et 80 mL/min.

2.3.10. Modification du volume de distribution chez le sujet obèse

Il semble beaucoup plus difficile de généraliser la notion dde descripteur idéal dans le cas du volume de distribution. Une grande partie des modifications rencontrées au cours de la phase de distribution sont liées aux caractéristiques physico-chimiques du médicament et notamment l'affinité relative du composé pour les différents tissus. La lipophilie du médicament peut-être considérée comme un déterminant majeur de cette affinité. Un médicament hydrophile avec une diffusion peu marquée dans le tissu adipeux montrera en général un volume de distribution peu modifié par l'obésité

[Abernethy 1984]. A l'inverse un médicament lipophile aura une tendance beaucoup plus marquée à avoir un volume de distribution augmenté en raison notamment d'une affinité et d'un stockage dans les tissus adipeux.

Ce raisonnement schématique montre des limites et certaines molécules hydrophiles ou lipophiles ont des comportements paradoxaux comme la vancomycine. Dans le cas des médicaments hydrophiles, on note une grande hétérogénéité en ce qui concerne la variation ou non du volume de distribution et le choix *ad hoc* d'un descripteur de poids. Les aminosides, molécules hydrophiles, montrent une nette augmentation du volume de distribution à l'état d'équilibre. C'est également le cas pour des antibiotiques plutôt hydrophiles comme la ciprofloxacine, le cefotaxime. L'augmentation est attribuée à la contribution relative des liquides extracellulaires dans le tissu adipeux, associée à l'augmentation de la masse maigre. On a effectivement dans l'obésité une augmentation de l'ensemble des différents compartiments même si celle-ci revêt une ampleur différente selon le tissu considéré. Une augmentation du Vd peut donc être observée avec les médicaments hydrophiles, mais celle-ci est moindre que l'augmentation de poids corporel.

De manière générale, pour évaluer l'ampleur des augmentations de Vd des médicaments chez les sujets obèses, il est intéressant de normaliser le Vd par le poids total. Une diminution du rapport Vd/poids total chez un sujet obèse indique un médicament qui se distribue uniquement dans le tissu maigre et faiblement dans le tissu adipeux.

L'exemple de l'éthanol peut-être cité : chez un sujet à qui est administré 0,4 g/kg d'éthanol IV, le Vd varie en fonction de l'IMC : il est de 0,7 L/kg pour un IMC de 19 kg/m², et de 0,45 L/kg pour un IMC de 32 kg/m² (Jones 2007).

Un médicament lipophile voit en général son Vd augmenté. L'ampleur de la modification est essentiellement liée au degré d'affinité du médicament au tissu adipeux. Là encore, il reste illusoire de vouloir généraliser les modifications pharmacocinétiques. Le Vd est effectivement augmenté pour les médicaments lipophiles, de manière proportionnelle au poids du corps. Néanmoins, pour des médicaments très lipophiles (avec un coefficient de partage > 20), on aura une concentration préférentielle dans le tissu adipeux et l'augmentation du V_{SS} sera plus importante que celle du poids corporel [Servin 1993]. C'est le cas pour des benzodiazépines très lipophiles comme le diazépam (P=309) ou le midazolam (P=34) [Greenblatt 1983].

La lipophilie n'est donc qu'un moyen indirect d'estimer l'ampleur de cette fixation. Le coefficient de partage octanol/eau n'est pas toujours un très bon reflet de la liposolubilité *in vivo*. Des médicaments ont un coefficient élevé qui traduit une bonne affinité pour les lipides et la capacité de franchir les barrières lipidiques, sans que ce coefficient leur permette une distribution extensive dans le tissu adipeux. C'est le cas pour le propofol. Des molécules lipophiles comme la digoxine, le propranolol ou la ciclosporine ont donc un comportement paradoxal avec un Vd diminué chez le patient obèse ! **Il faut considérer que les modifications de Vd chez le sujet obèse sont avant tout molécule-dépendantes.**

Une autre explication est tout simplement liée à la définition de la phase de distribution. Les déterminants de cette phase sont multiples. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament ne sont qu'un des déterminants de la phase de distribution. Les débits sanguins, la liaison aux protéines sont d'autres déterminants importants et tous ces phénomènes intervenant concomitamment peuvent d'ailleurs ne pas aller dans le même sens.

Enfin, la simple information d'un Vd modifié chez le sujet obèse reste néanmoins peu informative sur les réelles modifications de distribution tissulaire du médicament et les conséquences thérapeutiques associées. Une étude sur la ciprofloxacine montre un Vd modifié et des concentrations plasmatiques modifiées mais des concentrations tissulaires non modifiées [Hollenstein 2001].

Contrairement à la clairance, une modification de Vd ne justifie pas elle seule la modification d'un schéma posologique ; sauf dans la situation où il peut-être utile d'utiliser une dose de charge [Hanley, 2010]. C'est quelquefois le cas dans le domaine de l'anesthésie. Dans le cas d'une molécule hydrophile et chez le sujet obèse, il ne sera pas licite d'utiliser une dose de charge rapportée au poids corporel mais plutôt à un autre descripteur de type LBW ou IBW (*exemple du rocuronium chez l'obèse avec IBW*, [Leykin 2004]).

Dans une tentative de schématisation, on peut considérer pour le Vd que les descripteurs de poids qui incluent la masse grasseuse comme le poids total (ou le BMI) s'avèrent être de meilleurs estimateurs pour les médicaments de lipophilie moyenne à élevée [Morgan 1994]. Les descripteurs qui excluent la masse grasseuse comme le LBW (ou IBW) s'avèrent plutôt intéressants pour les molécules hydrophiles. Dans la revue de synthèse de Green déjà citée [2004], le poids total est le meilleur descripteur dans 40% des études où il est pris en compte.

En pratique : comment choisir un descripteur de poids ?

La définition d'un schéma posologique rapporté à un descripteur de poids et adapté chez un patient obèse peut s'avérer particulièrement complexe dans le cas où les modifications montrent une discordance entre la clairance et le volume de distribution (estimateur idéal différent pour ces deux phases). La prise en compte d'un descripteur de poids optimal dans le schéma posologique d'un médicament a pour but de réduire la variabilité pharmacocinétique. Ainsi, il peut-être utile de schématiser ces deux phases en considérant que le volume de distribution sera surtout utile pour la définition d'une dose de charge et la clairance essentiellement pour la définition d'une dose d'entretien. A titre d'exemple, dans le domaine de l'anesthésie-réanimation, des schémas posologiques d'induction et de maintenance basés sur des estimateurs différents ont été proposés.

Ces quelques principes montrent la difficulté à établir une règle universelle de prescription chez le patient obèse. Les modifications pharmacocinétiques des patients obèses étant complexes et susceptibles d'interférer les unes avec les autres, la « balance » pharmacocinétique nette est délicate à estimer, d'autant plus qu'il convient d'intégrer les autres facteurs « d'interférences pharmacocinétiques » telles que l'insuffisance rénale et hépatique, l'insuffisance circulatoire Le monitoring clinique ou le suivi thérapeutique pharmacologique s'avèrent donc particulièrement importants chez ces patients [Clec'h 2006].

2.3.11. Analyse comparative des descripteurs de poids

Nous avons vu que le LBW s'avère un descripteur de poids pertinent pour décrire la clairance chez le sujet obèse. Plusieurs études indiquent cependant des limites à son utilisation, et au concept d'estimateur « universel » [Green 2004, Mathijssen 2009, McLeay 2012]. Différents auteurs mettent en avant la nécessité d'effectuer des études spécifiques pour chaque molécule chez le sujet obèse.

Surface corporelle, LBW et poids total :

Les anticancéreux sont une classe pharmacologique où le choix d'un descripteur de poids adapté s'avère particulièrement important compte-tenu de leur marge thérapeutique étroite. Sparreboom et al. montrent que les corrélations entre les clairances de 8 anticancéreux et différents estimateurs de poids **ne montrent pas d'intérêt et de supériorité flagrante du LBW comparativement à d'autres descripteurs**, ou tout du moins montrent des résultats inégaux [Sparreboom 2007]. Il s'agit d'une étude rétrospective qui consistait à estimer le rapport d'aire sous courbe moyenne d'un groupe de sujets obèses et non-obèses. Les aires sous courbes ont été calculées à partir du rapport dose/CL et plusieurs doses ont pu être évaluées selon différents descripteurs de poids intégrés dans la formule de surface corporelle. L'évolution du rapport indiquait ainsi le risque de sous ou sur-exposition chez le patient obèse en fonction de l'estimateur utilisé. L'utilisation du LBW ne montre un intérêt que pour 2 anticancéreux sur 8, le docétaxel et la doxorubicine caractérisés par une élimination hépato-biliaire à la différence des autres anti-cancéreux étudiés comme le cisplatine, carboplatine et irinotécan. Dans le cas du carboplatine, l'adaptation des doses doit-être plutôt réalisée à partir d'un marqueur de fonction rénale qu'avec un estimateur de poids [Mathijssen 2007]. Dans les autres cas, l'utilisation du poids total dans le calcul de SC ne modifie pas l'exposition chez le sujet obèse. Dans le cas de la doxorubicine, l'impact de ce résultat pharmacocinétique reste par ailleurs à discuter avec les résultats d'études cliniques en faveur du poids total. Rosner et al. [1996] montrent que l'utilisation du poids total dans le schéma de la doxorubicine (protocole CAF dans le cancer du sein) n'induit pas plus de toxicité chez les patientes obèses que chez les non-obèses et qu'il convient d'utiliser le poids total afin d'éviter un risque de sous-exposition.

Les résultats de Hunter sont en faveur de l'utilisation de la surface corporelle avec le poids total et non un autre descripteur, et sans blocage de la surface corporelle (« *capping the doses* ») chez les patients obèses [Hunter 2009, Dooley 2002, Sparreboom 2007]. Les résultats de l'étude de Sparreboom qui finalement relativise l'intérêt du LBW dans l'expression de la surface corporelle a servi de base à une réponse publiée à l'étude de Han [Mathijssen 2009].

La surface corporelle montre un profil assez proche du LBW pour décrire la clairance d'un médicament (**Figure 4**). Néanmoins, à la différence de LBW, la SC n'intègre pas les modifications de composition corporelle. Cette question a été développée dans le paragraphe consacré à la surface corporelle.

Quelle que soit la classe pharmacologique étudiée, aucun des descripteurs de poids ne permet à lui seul d'expliquer l'ampleur totale de la variabilité inter-individuelle d'un médicament. Les résultats des études pharmacocinétiques de population mettent en avant la pertinence de tel ou tel descripteur mais l'impact clinique peut rester faible [Mathijssen 2009, Petain].

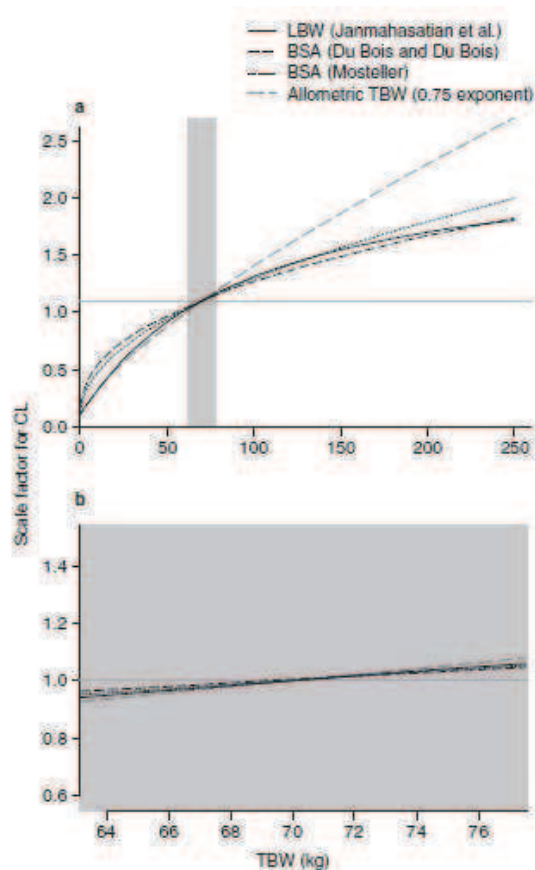


Figure 4. Corrélations clairance normalisée du médicament en fonction du poids total selon différents estimateurs de poids et calculées par régression. L'échelle de clairance est normalisée pour un homme de poids total de 70 kg et de 1,75m. (a) le LBW et la SC montre un profil parallèle sur une large fourchette de poids ; (b) tous les estimateurs montrent des profils superposables dans les zones de poids « normaux » (BSA : surface corporelle ; TBW, poids total [selon McLeay, 2012])

Poids total / LBW ?

Il existe un intérêt de plus en fort pour l'utilisation du LBW chez le sujet obèse. Dans la pratique quotidienne, le poids total reste encore le descripteur le plus utilisé pour estimer la clairance d'un médicament. Dans les deux cas, l'utilisation d'un exposant approprié pourrait moduler les résultats.

Le poids total avec un exposant allométrique est couramment utilisé lorsqu'il s'agit d'extrapoler des résultats d'études de l'adulte à l'enfant par exemple. Les courbes « poids total - clairance estimée selon différentes covariables » montrent des divergences dans les zones de poids extrêmes, notamment au-delà de 120-130 kg. On observe cependant un recoupement presque complet des courbes dans les zones de poids des sujets sains non obèses [Figure 4b] (de 65 à 75kg). Dans cette zone, l'utilisation du poids total avec un exposant allométrique de 0,75 (normalisé pour un poids moyen de 70kg) est quasi similaire à l'utilisation du LBW ou SC. Le choix de l'exposant associé à l'estimateur doit-être également discuté : exposant allométrique fixé à 0.75 ou 2/3 [White 2003], ou exposant estimé de manière indépendante à chaque molécule [Mahmood 2007, 2009, Tang 2011]. Par ailleurs, sur un plan méthodologique et statistique, il devient difficile de « détecter » une covariable lorsque les différentes covariables étudiées sont assez fortement corrélées entre-elles, c'est souvent le cas pour les descripteurs de poids [Ribbing 2004].

Dans cette démarche de recherche de descripteur idéal, **McLeay et al. ont évalué les relations entre clairance et différents descripteurs de poids dans une méta-analyse** [McLeay, 2012]. Dans un premier temps, 487 études ont pu être analysées. Les descripteurs de poids (« *size descriptor* ») figurent parmi les covariables étudiées dans 95% des études mais ces estimateurs sont intégrés dans le modèle final pour décrire la clairance dans 58% des études uniquement (viennent ensuite la clairance de la créatinine, l'âge et la créatinine) (Fig. 5). Tous les estimateurs ne sont pas évalués avec la même fréquence. C'est le poids total avec un exposant de 0,75 qui est le plus fréquemment étudié et qui ressort donc le plus souvent comme covariable pour décrire la clairance. Viennent ensuite les autres expressions de poids total (associé à différents exposants) puis LBW, SC et IBW (Fig. 6). **Aucun descripteur ne semble plus performant qu'un autre pour décrire les variations de clairance en fonction du poids.** Toutes les covariables n'ayant pas été systématiquement étudiées, il convient d'être prudent sur la comparaison de leurs performances respectives. C'est une des limites fréquemment décrites dans le cas des méta-analyses de pharmacocinétique de population [Dartois 2007]. D'autre part, il existe une hétérogénéité des études concernant l'étendue des poids étudiés, et la probabilité d'identifier une covariable s'accroît avec la plage de variables étudiés [Han 2009]. Dans le cas de l'obésité, il convient évidemment de s'assurer que la population étudiée comporte suffisamment de sujets non-obèses !

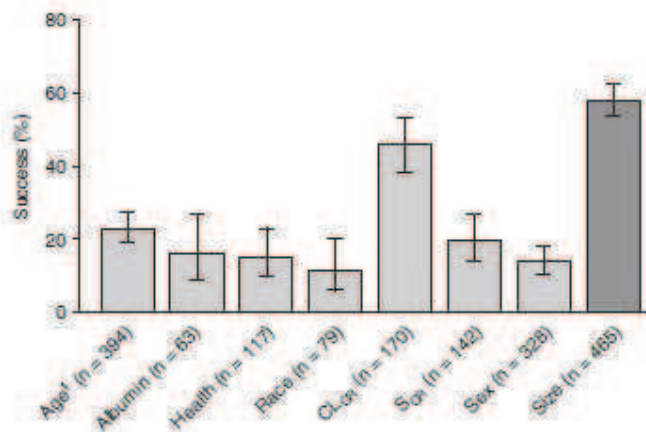


Figure 5. Pourcentages de succès à l'inclusion de différentes covariables physiologiques pour décrire la clairance d'un médicament (SCR : créatinine, CLCR : clairance de la créatinine estimée, Size : size descriptor équivalent à estimateur de poids) [Selon McLeay 2012]

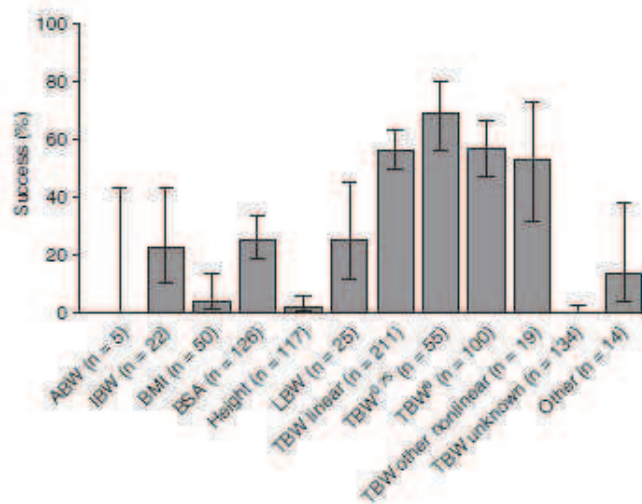


Figure 6. Pourcentages de succès à l'intégration d'un estimateur de poids pour décrire la clairance d'un médicament (n= nombre de modèles étudiés) [Selon McLeay 2012]

Dans un deuxième temps, la méta-analyse réalisée sur 121 modèles consistait à comparer les corrélations entre les différents descripteurs et la clairance normalisée du médicament calculée sur une large échelle de poids total. Chaque régression était comparée à la courbe moyenne de référence clairance-poids total. **L'analyse des régressions montre que c'est le LBW associé à un exposant de 2/3** et centré sur un poids estimé de 50,45kg ($LBW/50,4$)^{2/3}, suivi du $LBW^{3/4}$ puis la surface corporelle linéaire (sans exposant) **qui décrivent le mieux la relation entre clairance et poids total** (Fig. 7).

Avec l'utilisation d'exposants estimés et non fixes, les performances les plus intéressantes sont obtenues avec des valeurs de 0,334 pour le poids total (TBW/59)^{0,334} et 0,646 pour le LBW (LBW/50,4)^{0,646}.

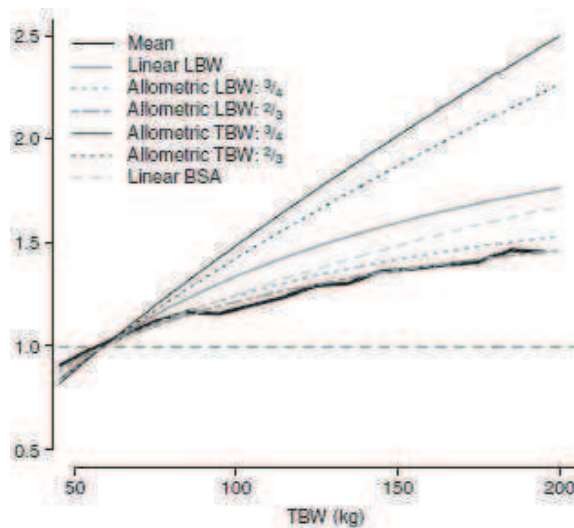


Figure 7. Corrélations clairance normalisée du médicament en fonction du poids chez l'adulte selon différents estimateurs de poids et calculées par régression (BSA : surface corporelle ; TBW, poids total. Les estimateurs TBW, BBW et BSA sont respectivement centrés sur des valeurs de 59kg, 50,4kg et 1,72m²) [selon McLeay 2012]

Les résultats confirment deux points majeurs :

- **L'intérêt du poids de masse maigre LBW.**

LBW est probablement le meilleur descripteur pour décrire la clairance chez les sujets obèses mais ne doit pas être considéré comme un descripteur universel [Han 2007, Green 2004, Roubenoff 1991]. Des études spécifiques à chaque médicament, utilisant une méthodologie adaptée de type pharmacocinétique de population sont nécessaires pour définir le descripteur idéal à chaque médicament.

- **L'intérêt des échelles allométriques (exposant associé fixe de 2/3) :**

La méta-analyse indique la supériorité d'une valeur de 2/3 (ou 0,646 comme exposant estimé) sur la valeur très couramment utilisée de 0,75 en allométrie. Cet exposant déjà décrit dans études physiologiques plutôt que dans des études pharmacocinétiques [Tang 2011] nécessite cependant d'être comparé dans des études ultérieures à la « valeur de référence de 0,75 » préconisé en pharmacocinétique [Anderson 2008, Holford 1996]. Ce résultat doit-être nuancé car les valeurs de clairance calculées avec l'un ou l'autre des exposants ne montrent que très peu de différences d'un point de vue pratique. Il convient enfin d'être prudent quant à l'utilisation des exposants estimés en

raison de valeurs négatives obtenues dans certaines études et qui ne peuvent évidemment considérées comme validées car peu plausibles d'un point de vue physiologique. **Cela renforce l'utilisation des estimateurs fixes, « plus simples à manier ».**

Bullita et al (2007) montrent ainsi que $LBW^{2/3}$ permet une réduction plus importante de la variabilité inter-sujets de la pipéracilline que le poids total. D'autres auteurs sont plutôt en faveur de l'utilisation d'exposants estimés pour décrire la clairance des médicaments compte tenu d'une variabilité potentielle selon les molécules [Tang 2011].

La méta-analyse souligne l'intérêt de mettre en place des études de pharmacocinétique de population, avec une méthodologie non critiquable, intégrant suffisamment de sujets obèses, et évaluant plus systématiquement des covariables comme LBW en utilisant si possible des normalisations de covariables identiques (par exemple 70 kg pour le poids total, 55 kg pour le LBW et 1,70 m pour la taille) [McLeay 2012].

Devant la difficulté de conduire des études de pharmacocinétiques de population chez le sujet obèse, des auteurs préconisent plutôt de travailler sur des prédictions de variables chez le sujet obèse à partir des valeurs estimées chez le sujet non obèse et en utilisant une extrapolation de type allométrique [Mahmoud 2012]. Le rationnel est identique aux techniques allométriques couramment utilisées dans le développement d'un médicament avec des extrapolations de paramètres pharmacocinétiques inter-espèces [Mahmoud 2007], notamment de l'animal à l'homme, et des extrapolations de l'adulte à l'enfant [Mahmoud 2006]. Au total, les résultats sont en faveur d'une extrapolation possible chez le sujet obèse des valeurs de clairance et volume de distribution connues chez sujet non-obèse. L'extrapolation pourrait être réalisée à partir du poids total. Cette approche a le mérite d'être simple, néanmoins, la méthodologie utilisée s'avère beaucoup moins puissante sur le plan statistique que la pharmacocinétique de population.

L'étude réalisée sur 12 médicaments consistait à comparer les valeurs de clairance et V_d prédites chez le sujet obèse à partir des équations allométriques de référence de type $Y = a BW^b$ (b étant l'exposant allométrique) et à comparer ces valeurs à celles connues et déjà décrites chez les sujets obèses. Les exposants fixes de 0,75 et 1, ainsi que des exposants allométriques estimées ont été utilisés. La performance de la régression était évaluée par les erreurs quadratiques moyennes RMSE. Le poids total semble être le descripteur le plus fiable pour l'estimation des clairances, on note cependant une grande variabilité selon les molécules étudiées : sur 7 molécules évaluées, IBW est plus performant que le poids total en termes de prédiction pour la carbamazépine, la procainamide. L'utilisation d'un exposant fixe de 0,75 ou d'un exposant estimé montre les meilleurs résultats avec une supériorité des exposants estimés et pour certaines molécules des exposants estimés très différents de 0,75 (exposants de 0,94 et 0,083 respectivement pour les clairances de la tobramycine et de la carbamazépine). L'utilisation d'un exposant allométrique fixe de 1 donne des

clairances surestimées pour l'ensemble des molécules. Ce résultat est en accord avec le principe de non linéarité entre la clairance d'un médicament et le poids total chez le sujet obèse. La méthodologie de cette étude montre des limites en raison des valeurs de référence des clairances chez les sujets obèses extraites pour certaines d'échantillons très restreints. **Les auteurs soulignent surtout l'intérêt d'utiliser un exposant estimé plutôt qu'un exposant fixe de 0,75 pour la clairance.**

L'exposant de 0,75 est effectivement très couramment utilisé et considéré comme validé en pharmacocinétique de population. Son origine est liée aux relations susceptibles d'exister entre le métabolisme basal et la taille d'un individu. Ce sont les travaux de Kleiber [1932] qui ont montré que le métabolisme basal chez les mammifères était corrélé au poids avec un exposant allométrique de 0,739, arrondi ultérieurement à 0,75. Plus récemment, le concept d'un exposant fixe pour décrire le métabolisme basal a fait l'objet de travaux soutenus par West [1999]. L'argumentaire en défaveur de cet exposant est lié au fait qu'il n'existe pas de base physiologique pour relier le métabolisme de base et la clairance. Sur le même principe, on note une remise en cause de l'exposant fixe de 1 pour l'estimation du volume de distribution. La valeur de 1 repose historiquement sur la comparaison des volumes sanguins inter-espèces.

Les études de pharmacocinétique de population comparant systématiquement plusieurs estimateurs restent rares, et dans la recherche des covariables, le poids total reste souvent le seul estimateur évalué.

Critères d'évaluation :

La très grande majorité des études comparant les descripteurs de poids chez l'obèse utilisent des critères d'évaluation pharmacocinétiques. Les critères de comparaison sont très rarement cliniques. En hémostasie, l'exposition du médicament est en général évaluée par un marqueur biologique. La situation est analogue avec l'insuline où l'on mesure une glycémie et non une concentration d'insuline. Ainsi dans le cas de la bivalirudine, utilisée dans les thrombopénies induites par l'héparine, une étude récente chez 135 patients a comparé différents estimateurs de poids avec comme critère le temps de thromboplastine activée mais également le pronostic clinique ou l'incidence des effets secondaires. Le poids total s'est avérée le meilleur descripteur, comparativement au poids ajusté ABW et à IBW [Tsu 2012].

2.4. Adaptations posologiques chez le sujet obèse - aspects réglementaires

La question de la juste dose chez le sujet obèse doit-être également discutée dans un contexte « réglementaire ». Les recommandations d'adaptations posologiques chez le sujet obèse sont souvent absentes des RCP des différentes spécialités.

L'exemple de la forme injectable de busulfan (Busilvex®) est tout à fait spécifique, c'est probablement la seule monographie qui fait la différence entre sujets obèses et non-obèses et qui intègre une **recommandation spécifique basée sur le poids corporel ajusté pour les sujets obèses**.

Extrait du RCP

- **Sujets non obèses :**

0,8 mg/kg de poids corporel (PC) de busulfan en perfusion intraveineuse de 2 heures toutes les 6 heures pendant 4 jours consécutifs, soit un total de 16 doses

- **Recommandations spéciales de dosage**

Pour les patients obèses, la dose doit être calculée en fonction du poids corporel idéal ajusté (PCIA).

Le poids corporel idéal (PCI) est calculé comme suit:

– PCI homme (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{taille en cm} - 152)$;

– PCI femme (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{taille en cm} - 152)$.

Le poids corporel idéal ajusté (PCIA) est calculé comme suit:

– $PCIA = PCI + 0,25 \times (\text{Poids corporel réel} - PCI)$.

Le busulfan, cytotoxique à marge thérapeutique étroite, montre une importante variabilité interindividuelle de la clairance. La variabilité est d'ailleurs encore plus marquée chez l'enfant avec la forme orale sur la biodisponibilité en liaison avec le métabolisme dès la bordure en brosse intestinale et un effet de premier passage hépatique par la GST Glutathion S-Transferase. Afin de diminuer la variabilité, la dose chez l'adulte (non-obèse) est une dose normalisée par le poids total et qui permet d'atteindre les concentrations cibles requises.

Concernant les sujets obèses, plusieurs études justifient l'utilisation d'une dose de busulfan normalisée par le poids idéal ajusté ou la surface corporelle [Gibbs 1999, Nguyen 2006]. L'étude princeps de Gibbs a été réalisée avec le **busulfan oral** chez 279 adultes et adolescents obèses et non-obèses dont certains avec une obésité morbide. Les analyses par régression linéaire montrent que la clairance augmente avec différents estimateurs de poids. La normalisation de la clairance par le poids total n'élimine pas les différences entre les groupes non obèses et **obèses alors qu'une normalisation par la surface corporelle ou le poids idéal ajusté induit une absence de différence des clairances** (Tableau 2). Le facteur correctif du poids ajusté était de 0,25. La variabilité de la clairance reste néanmoins importante et justifie un suivi thérapeutique avec dosages plasmatiques. Les résultats sont donc en faveur d'un schéma posologique utilisant le poids corporel idéal ajusté ou la surface corporelle.

Ces résultats seront confirmés par l'étude de Nguyen [2006] pour la forme injectable iv de busulfan en pharmacocinétique de population chez 127 patients adultes. Le poids idéal ajusté et la surface corporelle se révèlent être les meilleures covariables et réduisent la variabilité à 16%. Les clairances normalisées par ces deux covariables ne montrent aucune différence entre les deux groupes de sujets. En pratique, une dose normalisée par le poids total ou le poids idéal chez le sujet non-obèse et **une dose normalisée par le poids idéal ajustée (0,8 mg/kg) ou la surface corporelle (29 mg/m²) chez le sujet obèse** permettent d'obtenir les aires sous courbe cibles identiques.

Ces recommandations sont celles intégrées dans le RCP des formes commercialisées.

| | Underweight | Normal | | Obese | | Severely Obese | | |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|-------------|-------------|
| | Mean | Male | Female | Mean | Male | Female | Mean | |
| n | 7 | 75 | 98 | | 46 | 43 | 10 | |
| Age, years | 23.2 ± 12.7 | 39.3 ± 12.2 | 41.7 ± 11.8 | 40.7 ± 12.0 | 44.2 ± 10.3 | 43.8 ± 9.2 | 44.0 ± 9.7 | 47.0 ± 11.6 |
| CL/F, mL/min† | 169 ± 34 | 209 ± 48 | 175 ± 36§ | 190 ± 45 | 240 ± 59 | 206 ± 38§ | 223 ± 53 | 250 ± 47 |
| mL/min/kg BW† | 3.84 ± 0.87 | 2.88 ± 0.62 | 2.91 ± 0.62 | 2.90 ± 0.62 | 2.60 ± 0.62 | 2.52 ± 0.48 | 2.56 ± 0.55 | 2.30 ± 0.51 |
| mL/min/m ² ‡ | 119 ± 22 | 111 ± 23 | 106 ± 23 | 108 ± 23 | 114 ± 27 | 107 ± 20 | 110 ± 24 | 113 ± 26 |
| mL/min/kg AIBW‡ | 3.11 ± 0.54 | 2.91 ± 0.63 | 3.08 ± 0.63 | 3.01 ± 0.63 | 3.10 ± 0.74 | 3.28 ± 0.63 | 3.19 ± 0.69 | 3.41 ± 0.79 |

*Data are mean ± SD.

†Statistical comparisons of CL/F among different BMI categories are made in Table 2.

‡There were no statistically significant differences in the mean CL/F expressed relative to BSA or AIBW among underweight, normal, obese, and severely obese patients.

§Denotes a statistically significant difference ($P < .05$) for the mean CL/F in males and females within a BMI category.

Tableau 2. Comparaison des clairances normalisées du busulfan par différents estimateurs de poids chez des patients non-obèses (IMC de **18 à 26.9 kg/m²**), obèses (IMC de **27 à 35 kg/m²**) et atteints d'obésité morbide **IMC > 35 kg/m²**)

2.5. Les limites du concept d'estimateurs de poids [Boullata, 2010]

Les limites de certaines études sont probablement liées à l'idée de vouloir standardiser des catégories de sujets. C'est le principe même d'une estimation qui doit-être remis en cause. En pratique l'excès de poids observé chez les sujets obèses n'est pas constitué que de tissu adipeux et la composition de l'organisme varie parmi les sujets obèses. En moyenne, les sujets non-obèses, d'âge moyen, ont une masse grasse d'environ 20kg correspondant à environ 25% du poids total chez les hommes et 33% chez les femmes. Les sujets obèses ont également un compartiment de masse maigre augmenté comptant pour environ 20 à 40% de l'excès de poids. C'est dans la masse maigre que se situe l'activité métabolique. Ces éléments renforcent l'intérêt de la connaissance de la composition de l'organisme et le développement de méthodes plus simples et plus rapides de mesures exactes des compartiments [Coin 2008 – Machann 2005].

Comme beaucoup de populations particulières en pharmacocinétique, les sujets obèses doivent-être considérés comme un groupe hétérogène. Sur un plan quantitatif, il faudrait également tenir compte de l'intensité de l'obésité : un patient avec un IMC de 32 est différent d'un patient avec un IMC de 42. Certaines études font d'ailleurs la distinction entre les sujets obèses et les sujets atteints d'obésité morbide (Hall 2011, 2012). Et pour un même IMC, on peut observer d'importantes différences physiologiques (proportion de tissu adipeux) en fonction de l'âge, du sexe, mais également l'origine ethnique avec un impact pharmacocinétique (Fernandez 2003, Deurenberg 1998).

Exemple des aminosides :

Les aminosides ont fait l'objet de plusieurs études chez le sujet obèse. On note une évolution des tendances au sujet du choix des estimateurs. Les premières publications datent des années 1980 [Bauer, 1983] et les recommandations indiquaient l'intérêt du poids ajusté ABW, estimateur de taille

dérivé de IBW. Plus récemment, une étude basée sur des essais de normalisation du volume de distribution par différents estimateurs et de comparaison des clairances estimées avec différents estimateurs dans des groupes de sujets obèses et non-obèses montre finalement l'intérêt du LBW. Au total, le LBW devrait donc être utilisé dans l'expression des schémas posologiques des aminosides [Pai, 2011].

2.6. Descripteurs de poids : que retenir pour la pratique ?

Comme nous l'avons vu, il existe de plus en plus d'études évaluant l'impact de l'obésité sur la pharmacocinétique et qui utilisent des méthodologies de type pharmacocinétique de population. On note néanmoins peu d'évolutions dans les pratiques médicales courantes de prescription et certaines habitudes basées souvent sur l'empirisme restent inchangées. Une des causes est un décalage entre la complexité de certaines études et la mise en application avec des abaques simples de posologie.

Dans cet objectif, Boullata [2010] propose quelques règles simples. En schématisant, on peut considérer que la clairance du médicament est certainement le paramètre le plus important pour définir le schéma posologique d'un traitement en doses répétées (**schéma de maintenance**). Pour certains médicaments par voie iv, une dose de charge doit-être considérée (c'est souvent le cas en anesthésie), c'est alors le volume de distribution qu'il faut plutôt prendre en compte. Dans la majorité des cas, les schémas posologiques qui permettent de réduire la variabilité inter-individuelle sont des schémas de type dose/estimateur de poids (le plus souvent poids total) type mg/kg, et c'est le choix de cet estimateur qui est important.

Le Vd est plus ou moins augmenté chez le sujet obèse en fonction de la distribution du médicament dans les différents compartiments. **Le ratio Vd / poids total (PT) chez le sujet obèse et chez le sujet non-obèse** peut être assez informatif avec la règle indiquée dans le tableau 3.

| (Vd/PT)_{obèse} / (Vd/PT)_{non-obèse} | Descripteur de poids recommandé |
|--|--|
| > 1 | Poids total |
| 0,7 à 1 | Poids idéal ajusté |
| < 0,7 | Poids de masse maigre |

Tableau 3. Descripteurs de poids recommandés pour un schéma de type dose de charge (selon Boullata 2010)

Un principe similaire peut-être appliqué à la clairance et aux schémas posologiques de maintenance. La comparaison des clairances normalisées par le poids total entre les sujets obèses et non obèses peut donner des orientations sur le choix d'un estimateur à privilégier (tableau 4). C'est un principe similaire qui avait été décrit **par Han** et al. pour l'enoxaparine.

| (CI/PT) _{obèse} / (CI/PT) _{non-obèse} | Descripteur de poids recommandé |
|---|---|
| > 1 | Poids total |
| < 1 | Poids idéal ajusté ou poids de masse maigre |

Tableau 4. Descripteurs de poids recommandés pour un schéma de type dose maintenance (selon Boullata 2010)

2.7. Impact de l'obésité pour différentes classes pharmacologiques

De nombreuses revues ont été faites dont les plus anciennes remontent aux années 80 [Abernethy 1986, Blouin 1999, Cheymol 2000, Green 2004, Hanley 2010]. Trois classes pharmacologiques font l'objet d'un grand nombre d'études et de revues de synthèses spécifiques à propos de l'impact de l'obésité sur la pharmacocinétique :

- les anti-infectieux [Bearden 2000] avec certaines synthèses spécifiquement orientées sur la pédiatrie (Barker 2012),
- les anesthésiques [Green 2011, Leykin 2011, Ingrande 2010, Leymmens 2010] et également des synthèses orientées sur la pédiatrie [Mortensen 2011],
- les anticancéreux [Sparreboom 2007, Griggs 2012].

La revue de Boullata [2010] propose un tableau assez intéressant avec des propositions d'estimateurs de poids pour les schémas posologiques en dose de charge et en doses d'entretien (tableau 5).

| Suggested Dosing Weight for Use in Obesity | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Medication | Dosing Weight in Obesity | |
| Example | Loading Dose | Maintenance Dose |
| Aminoglycosides | Adjusted body weight ¹ | Adjusted body weight, ¹ or by therapeutic response |
| Amphotericin | Total body weight | Total body weight |
| Atracurium | Lean body weight | Total body weight |
| Carbamazepine | Total or Adjusted | Lean body weight |
| Ciprofloxacin | Adjusted body weight ¹ | Adjusted body weight ¹ |
| Cyclosporine | Lean body weight | Lean body weight |
| Flucytosine | Lean body weight | Lean body weight |
| Linezolid | Adjusted body weight ¹ | Adjusted body weight, ¹ or by therapeutic response |
| Lithium | Lean body weight | Larger than non-obese |
| Phenytoin | Adjusted body weight ¹ | Adjusted body weight ¹ |
| Propofol | Total body weight | Total body weight |
| Theophylline | Lean body weight | Adjusted body weight ¹ |
| Vancomycin | Total body weight | Total body weight |
| Vecuronium | Lean body weight | Lean body weight |
| Verapamil | Total body weight | Lean body weight |

¹Correction factor varies with the drug and study findings.

Tableau 5. Propositions d'estimateurs de poids en dose de charge et en dose d'entretien [selon Boullata 2010]

2.8. Spécificités pharmacologiques chez l'enfant obèse :

La prévalence de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent suit une tendance parallèle à celle de l'adulte. Elle est estimée dans la tranche d'âge 3-14 ans à 14,5% en France. Chez l'enfant, les courbes de l'IMC sont représentées sous forme de percentiles en fonction de l'âge et du sexe et définissent les valeurs de référence de la population française. L'obésité est ainsi définie par des valeurs supérieures au 97^e percentile de la distribution de l'IMC pour une classe d'âge donnée.

Chez l'enfant obèse, la masse grasse constitue 30 à 50% du poids total et pour 70 à 80% de l'excès de poids. Comme pour l'adulte, on note une augmentation de l'hydratation de la masse maigre (eau extra-cellulaire).

Comme pour l'adulte obèse, la nécessité d'adapter ou non d'adapter la posologie et les algorithmes associés sont des questions majeures notamment pour les médicaments à faible marge thérapeutique. Sur le plan pharmacocinétique, l'enfant est considéré comme une population particulière, très variable selon la tranche d'âge considérée, et l'association obésité et enfant multiplie alors les risques de variabilité pharmacocinétique. La pharmacocinétique des médicaments chez l'enfant obèse reste insuffisamment étudiée. Comme chez l'adulte, la pratique courante d'adaptation des doses au poids total ou à la surface corporelle peut s'avérer inexacte chez l'enfant obèse car l'excès de poids n'est pas identique pour la masse maigre et la masse adipeuse, et la distribution du médicament dans les tissus varie selon la substance.

Contrairement à l'adulte, il n'existe que très peu de revues de synthèse spécifiques à l'enfant et consacrées aux modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité [Kendrick 2010, Barker 2012]. En l'absence d'études spécifiques, certains principes peuvent-être extrapolés à l'enfant obèse. La question des estimateurs de poids s'avère plus complexe car certains estimateurs couramment utilisés dans les modèles adultes n'ont pas été validés chez l'enfant. C'est le cas du poids idéal (IBW). Chez l'enfant, l'estimation du poids idéal ne fait pas l'objet d'un consensus clair et au moins 3 méthodes ont été décrites [Phillips 2007]. L'absence de formule consensuelle pour le poids idéal pose également la question de l'utilisation du poids idéal ajusté (ABW) qui intègre le poids idéal dans son équation.

Etudes spécifiques chez l'enfant obèse :

Il est intéressant de pointer quelques classes pharmacologiques. Dans le domaine de l'anesthésie, l'absence d'études ou de modèles chez l'enfant obèse pose de réelles difficultés [Smith 2002]. Seules des extrapolations peuvent-être faites à partir d'études réalisées chez des adultes obèses. Casati et al (2005) proposent des recommandations sur les estimateurs pouvant être utilisés chez les enfants obèses. Néanmoins, qu'il s'agisse des agents anesthésiques ou des curares, la meilleure adaptation des doses à administrer repose sur l'appréciation des effets par le monitoring (de la profondeur d'anesthésie et de la curarisation).

Dans le cas des antibiotiques, l'exemple de la tobramycine est intéressant. Dans une petite cohorte d'enfants obèses, Koshida et al. [1989] proposent un schéma **de dose normalisée simplement par le poids total** et non sur le poids idéal ajusté (avec un facteur correctif de 0,4 : $ABW = IBW + 0.4 (TBW-IBW)$) comme cela est proposé chez le sujet adulte obèse compte-tenu du caractère hydrophile des aminosides. Il convient néanmoins d'être prudent en raison de la taille de l'échantillon et de l'absence de modélisation.

En cancérologie, le rationnel du choix des posologies est tout à fait spécifique. Chez l'adulte, la très grande majorité des schémas sont basés sur une dose normalisée par la surface corporelle. Plusieurs études chez le sujet adulte obèse ont montré qu'il était préférable pour la majorité des cytotoxiques d'estimer la surface corporelle avec le poids total et non avec un estimateur de type LBW [Sparreboom 2007]. Hijaya et al. [2006] montrent l'absence de modification des paramètres pharmacocinétiques des médicaments utilisés dans la leucémie aigüe lymphoblastique (cytarabine, méthotrexate, teniposide, étoposide) et l'absence de différence de survie entre des enfants obèses et non obèses (n= 621). Dans les deux groupes, la dose était identique et normalisée par la surface corporelle estimée avec le poids total. Kendrick et al. [2010] proposent des recommandations de posologies basées sur différents estimateurs de poids chez les enfants obèses et pour différentes classes pharmacologiques en distinguant les doses d'induction et les doses de maintenance (Tableau 6).

Table. Recommended Dosing Weight for Selected Drugs in Children and Adults

| Drug | Obese adult | Obese child | Comment |
|------------------------|---|--|---|
| Antibiotics | | | |
| Aminoglycosides | $ABW - IBW + 0.4 (TBW - IBW)^{13,17}$ | May use TBW ¹⁸ or ABW* | Monitor serum concentrations. |
| Carbapenems | Maximum doses may be required ¹⁹ | TBW* | Doses exceeding adult maximum not evaluated. |
| Cephalosporins | Increased, possibly doubled, doses ¹⁹ | TBW ¹⁷ | Doses exceeding adult maximum not evaluated. |
| Vancomycin | TBW ^{13,17} | TBW* | Monitor serum concentrations. |
| Anticonvulsants | | | |
| Carbamazepine | IBW ¹⁷ | IBW* | |
| Phenytoin | Loading dose based on $ABW = IBW + 1.33 (TBW - IBW)$; ^{17,62} IBW for maintenance doses | TBW for loading dose; IBW for maintenance doses* | Consider clinical condition and extent of obesity when determining loading doses. |
| Miscellaneous | | | |
| Benzodiazepines | IBW ^{16,17} | IBW* | May require a loading dose based on TBW or multiple "mini" loading doses; ¹⁷ Monitor clinically. |
| Digoxin | IBW for loading and maintenance doses ¹⁸ | IBW* | |
| Lidocaine | TBW may be used for loading dose. IBW for maintenance doses ¹⁹ | TBW may be used for loading dose. IBW for maintenance doses* | Consider extent of obesity in determining loading doses. |
| Lithium | IBW for loading dose; May need larger mg/kg maintenance doses based on IBW. ¹⁷ | IBW for loading dose; May need larger mg/kg maintenance doses based on IBW.* | |
| Opioids | IBW ^{16,17} | IBW* | Intermittent doses may be preferred to continuous intravenous infusions. ¹⁸ Monitor clinically. |
| Theophylline | IBW ¹⁶ | IBW* | |

ABW, adjusted body weight; IBW, ideal bodyweight; TBW, total body weight.
*Extrapolated from adults

Tableau 6. Schémas posologiques recommandés chez l'enfant obèse [selon Kendrick 2010]

Le busulfan montre des spécificités pharmacocinétiques chez l'enfant avec une variabilité inter-individuelle de la clairance beaucoup plus importante que chez l'adulte. Chez l'enfant non-obèse, les recommandations (RCP pour les enfants 1 à 17 ans) issues des modèles sont un schéma posologique de dose normalisée par le poids mais variant selon des fenêtres de poids définis [Nguyen 2004].

Chez l'enfant obèse, Browning et al. [2011] montrent que les recommandations chez l'adulte obèse ne sont pas extrapolables à l'enfant. Contrairement à l'adulte, le poids idéal ajusté ne doit pas être utilisé et il convient plutôt d'exprimer la dose en mg/kg de poids total. L'étude de Bartelink et al [2012] va également dans ce sens. Au total, ces résultats sont en faveur de l'intégration de 2 covariables fortes dans les schémas posologiques chez l'enfant obèse, un estimateur de poids et l'âge ou le poids avec un exposant allométrique dépendant de l'âge.

2.9. Conclusion

Comme pour d'autres populations particulières au sens pharmacocinétique du terme, les conséquences de l'obésité sur la pharmacocinétique des médicaments restent complexes à appréhender. Une des raisons tient à la multitude des modifications physiologiques induites, qui ne vont pas toujours dans le même sens, et qui peuvent affecter plusieurs des étapes pharmacocinétiques du médicament. Il convient d'être prudent sur certaines schématisations comme par exemple la mise en regard de caractéristiques physico-chimiques du médicament avec des variations de paramètres pharmacocinétiques (lipophilie et volume de distribution par exemple).

Malgré des études de plus en plus nombreuses, on note peu de recommandations consensuelles sur l'adaptation posologique des traitements médicamenteux chez les patients obèses.

Les raisons sont multiples. Les études réalisées chez les patients obèses peuvent utiliser des méthodologies critiquables ou tout du moins non adaptées aux objectifs. On note encore de nombreux « case reports » ou de simples comparaisons pharmacocinétiques groupe obèses vs non-obèses intégrant quelquefois des séries historiques. La meilleure méthodologie reste la pharmacocinétique de population pour bien comprendre l'impact d'une covariable comme un descripteur de poids. Les conclusions de ces études aboutissent parfois à des propositions d'équations très sophistiquées, intégrant de multiples covariables et non-utilisables en pratique clinique. Les études de confirmations de type interventionnelles sont quasi-inexistantes. Au total, et malgré une littérature de plus en plus riche, il n'existe pas de claires recommandations générales adaptées à la pratique clinique.

Une autre raison expliquant certains résultats paradoxaux est l'existence fréquente de comorbidités associées à l'obésité et susceptibles elle-même d'affecter la pharmacocinétique. Enfin, comme pour l'insuffisance rénale, il conviendrait de mieux graduer l'obésité : une obésité à la limite du surpoids n'entraîne certainement pas les mêmes conséquences qu'une obésité morbide. **Les études de pharmacocinétique de population, dont l'objectif est d'identifier des covariables, notamment des descripteurs de poids et de proposer des algorithmes d'adaptations posologiques, doivent-être privilégiées.**

Il faut noter l'exclusion des patients en surpoids ou obèses dans les études cliniques. Une des conséquences est l'absence de recommandations dans les RCP. Compte-tenu de la prévalence de l'obésité, il serait indispensable que les études puissent-être faites très tôt dans le développement du médicament pour être intégrées dans le processus réglementaire d'enregistrement.

3. MODELISATION ET PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION

La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme au cours du temps. Il est d'usage de décrire 4 grands processus lorsque l'on étudie la pharmacocinétique d'un médicament : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. **Ce sont les étapes ADME.** Pour décrire l'impact d'une situation physiopathologique particulière, il est important de décliner les conséquences sur ces 4 étapes. C'est ce qui a été fait dans le cas de l'obésité.

3.1. Absorption

C'est la première des étapes suivant l'administration du médicament et elle peut-être associée à une importante variabilité inter-, mais également intra-individuelle. Par voie orale, la première barrière est la muqueuse de l'estomac ou surtout celle du duodénum. Après solubilisation du principe actif, c'est le caractère lipophile plus ou moins marqué de la molécule qui peut-être un facteur limitant. En effet, pour traverser les membranes, les médicaments doivent avoir un certain degré de liposolubilité. Par conséquent, les caractéristiques physicochimiques des médicaments ont une importance primordiale. Selon le pKa (pour les bases faibles et les acides faibles) et le coefficient de partage de la molécule, l'absorption se fait plus ou moins intensément au niveau de l'estomac ou de l'intestin. Dès l'étape d'absorption, le métabolisme peut entrer en jeu en raison de l'existence de cytochromes et d'enzymes de phase 2 (comme des UGT) situés dans l'entérocyte. C'est également au niveau de l'entérocyte que se situent des transporteurs comme la P-glycoprotéine Pgp, protéine d'efflux. Une fois que la molécule a traversé la paroi entérocytaire, elle se trouve dans la circulation porte qui traverse le foie. Il peut se produire un « effet de premier passage hépatique ». Ce phénomène peut-

être quantitativement très important pour certains médicaments et concourir à une biodisponibilité médiocre.

Au total, les étapes d'absorption correspondent à une succession de barrières susceptibles chacune de restreindre la quantité de médicament dans la circulation générale :

- Solubilisation du principe actif dans le tube digestif
 - Passage de l'épithélium intestinal
 - Métabolisme intestinal
 - Métabolisme hépatique
-
- **La biodisponibilité** est définie par la quantité de principe actif qui atteint la circulation sanguine générale et de la vitesse avec laquelle elle l'atteint. Elle reflète la résultante de ces 4 étapes.
 - La fraction biodisponible est exprimée par le facteur F. C'est un pourcentage pouvant varier de 0 à 100%.

3.2. Distribution

Lorsque le médicament atteint la circulation sanguine, il diffuse hors des systèmes vasculaires et se distribue dans les différents organes et compartiments liquidiens de l'organisme. La distribution des médicaments du sang vers les autres tissus se déroule selon des proportions et des vitesses variables, et implique des équilibres multiples. C'est la raison pour laquelle le concept de volume de distribution apparent (V) a été développé. Il est défini comme la constante de proportionnalité entre la quantité de médicament dans l'organisme et la concentration mesurée dans le milieu de référence choisi, à l'état d'équilibre. Le déterminant majeur de la distribution est la capacité relative de fixation du médicament aux composants des tissus par rapport aux protéines.

Ainsi, certains facteurs physiologiques tels que les volumes liquidiens de l'organisme et la fixation aux protéines plasmatiques sont susceptibles d'influencer la distribution d'un médicament.

Un paramètre est très souvent utilisé pour caractériser la fixation d'un médicament aux protéines plasmatiques : il s'agit de la fraction libre plasmatique (f_u) du médicament. Toute modification de f_u est susceptible d'entraîner une modification du volume de distribution. A l'exception de certaines molécules très hydrosolubles qui ne se lient pas ou peu aux protéines plasmatiques, la majorité des médicaments se fixent avec des affinités variables. Toutes ces liaisons sont réversibles. De nombreux phénomènes peuvent modifier la liaison aux protéines comme la concentration en protéines (albumine, α -glycoprotéine), des interactions médicamenteuses. Une modification de la liaison aux protéines peut interférer sur la phase d'élimination en raison d'une modification de la clairance. Enfin, une autre conséquence importante concerne l'effet clinique **car c'est la forme libre du médicament qui est la forme active**.

3.3. Métabolisme et élimination

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus. L'élimination se déroule par métabolisme et par excrétion. Le foie est l'organe majeur du métabolisme. Par sa situation anatomique, à la jonction des systèmes porte et veineux systémiques, par son contenu enzymatique, le foie est le lieu privilégié de la biotransformation des médicaments. La biotransformation se déroule via des complexes plurienzymatiques au sein des hépatocytes. Ils permettent de transformer des médicaments liposolubles en composés plus polaires et facilement éliminables par le rein. On distingue deux grands types de réactions :

- Les réactions de fonctionnalisation ou de phase I :

La majorité des médicaments sont oxydés par des enzymes du groupe des cytochromes P450.

- Les réactions de conjugaison ou de phase II : elles permettent le transfert, sur le médicament ou sur l'un de ses métabolites, de groupements polaires.

De nombreuses situations physiopathologiques sont susceptibles de modifier le métabolisme hépatique : l'âge, l'obésité, certaines maladies. En dehors de ces situations, l'existence de polymorphismes au niveau des gènes codant pour les enzymes responsables de ces biotransformations peut entraîner une importante variabilité du métabolisme. Les conséquences peuvent-être majeures sur l'exposition au médicament avec des risques cliniques de surdosage ou de sous-dosage en l'absence de modification de la posologie. Enfin, il faut indiquer les interactions médicamenteuses. Le dosage plasmatique des métabolites s'avère un outil précieux pour bien évaluer la fonction métabolique.

Tous les médicaments ne sont pas métabolisés, certains sont éliminés sous forme inchangée, active. Les métabolites peuvent-être éliminés par voie rénale ou biliaire. Ils peuvent-être actifs ou inactifs.

La clairance permet de décrire l'élimination d'une substance par un organisme entier (clairance totale) ou par des mécanismes particuliers (clairance rénale, hépatique,...) qui s'additionnent pour concourir à l'élimination totale. La clairance est définie comme le volume de sang épuré du sang par unité de temps et on peut définir une clairance pour un organe spécifique, une voie métabolique ou l'organisme entier.

Certains organes sont capables d'éliminer une substance à partir du flux sanguin qui le traverse (à un débit Q). Le mécanisme d'épuration peut être quelconque (filtration, métabolisme, sécrétion,...), mais il entraîne une diminution de la concentration sanguine du médicament entre l'entrée dans l'organe, côté artériel (CA) et la sortie de l'organe, côté veineux (CV).

Pour un organe épurateur donné, les vitesses correspondantes peuvent-être définies [Schmidt 2010] :

Vitesse d'apport = $Q \cdot C_A$

Vitesse de sortie = $Q \cdot C_V$

La différence entre les deux est la vitesse d'extraction = $Q \cdot (C_A - C_V)$ (Figure 8).

Concept de Clairance

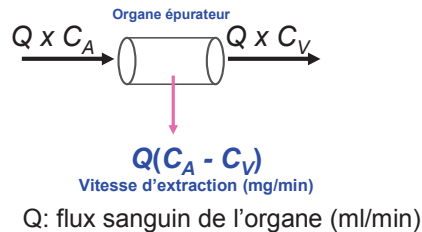


Figure 8. Le concept de clairance

Le coefficient d'extraction E qui en résulte est noté :

$$E = (C_A - C_V) / C_A$$

Ce coefficient exprime la capacité de l'organe considéré à capter le produit à partir du fluide qui le perfuse. Sa valeur est comprise entre 0 et 1. Si $E = 0,5$, ceci signifie que, à chaque passage d'un volume donné, l'organe extrait 50% de la concentration afférente. **On obtient finalement la clairance qui est le paramètre majeur utilisé pour décrire l'élimination du médicament.**

$$CL = Q \cdot E$$

$$CL = Q \cdot (C_A - C_V) / C_A$$

On peut définir une clairance pour chaque organe épurateur. Ainsi, pour une clairance hépatique :

$$CL_H = Q_H \cdot E_H$$

avec CL_H = clairance hépatique

Q_H = flux sanguin hépatique (environ 1500 mL/min)

E_H , coefficient d'extraction hépatique ($0 < E_H < 1$)

La clairance indique ainsi la capacité de l'organe à épurer totalement un volume de fluide par unité de temps. C'est un des paramètres les plus utilisés pour quantifier l'impact d'un facteur exogène ou d'une modification physiopathologique sur l'élimination du médicament. L'altération de la fonction rénale chez le sujet âgé induit par exemple une diminution de la clairance rénale des médicaments. L'obésité en général induit une augmentation de la clairance des médicaments.

- **La clairance totale CL_t** (ou clairance corporelle totale) est la somme de la clairance rénale et de la clairance extra-rénale.

$$CL_t = CL_R + CL_{ER}$$

La clairance extra-rénale comprend elle-même la clairance hépatique (CL biliaire + CL métabolique), la clairance intestinale et la clairance pulmonaire.

Ces différentes étapes sont liées les unes aux autres et les équations suivantes reflètent ce point.

- Dans un modèle monocompartimental :

$$CL_t = K_e \cdot V_d$$

- De manière générale :

$$CL_t = \text{Dose} / \text{aire sous courbe}$$

En termes d'incidence clinique, cette dernière équation exprime l'importance de la clairance car elle est directement reliée à l'aire sous courbe qui reflète l'exposition de l'organisme au médicament. Dans les modèles de pharmacocinétique de population, il faut privilégier la variable clairance et la variabilité inter-individuelle associée, et donc identifier les covariables ayant un impact sur la clairance.

3.4. Modèles compartimentaux

L'objectif de la modélisation en pharmacocinétique est de mettre au point une représentation réaliste du devenir d'un médicament dans l'organisme. Le phénomène biologique est modélisé selon des équations mathématiques appropriées. Classiquement, la modélisation pharmacocinétique repose sur une approche dite compartimentale. Un compartiment se définit comme un espace virtuel ou possédant une réalité anatomique (par exemple le compartiment sanguin) dans lequel une molécule présente une même cinétique en tout point. Ainsi, l'élimination d'un médicament administré par voie intraveineuse suit une fonction exponentielle décroissante en fonction du temps. Pour tous les modèles linéaires, l'équation mathématique décrivant les concentrations est basée sur la somme d'exponentielles décrivant les échanges de quantité de médicament entre différents compartiments. Le nombre de compartiments et leur enchaînement les uns par rapport aux autres sont choisis de façon à pouvoir s'adapter aux phénomènes observés.

Le transfert d'un principe actif à travers une barrière ou une membrane se fait à des vitesses variables et conditionne la diffusion de la molécule dans les différents tissus. Lorsque la quantité

sortant d'un compartiment en traversant une membrane par unité de temps est proportionnelle à chaque instant à la quantité présente, A, dans le compartiment, le processus est d'ordre 1.

- Dans l'ordre 1, il n'y a pas de saturation des processus cinétiques,
- Dans l'ordre 0, il y a un phénomène de saturation des processus cinétiques.

La majorité des processus pharmacocinétiques sont d'ordre 1, ce qui correspond à une pharmacocinétique linéaire.

Dans le cas d'un modèle monocompartimental, on assimile l'organisme à 1 seul compartiment. Dans ce cas et avec un processus d'ordre 1, on a :

$$dA/dt = -k.A \text{ (avec } k = \text{constante de vitesse et } A = \text{quantité présente à l'instant } t)$$

L'intégration de l'équation donne :

$$A = A_0 \cdot e^{-kt}$$

Soit à volume constant

$$C = C_0 \cdot e^{-kt} \text{ (} A_0 \text{ et } C_0 = \text{quantité et concentration présentes dans l'organisme au temps } T = 0)$$

La résolution analytique des équations différentielles permet de connaître la concentration du médicament dans le compartiment central (qui représente le compartiment plasmatique). Les paramètres étudiés sont le reflet des étapes pharmacocinétiques du médicament. Ils comprennent : la constante d'absorption (K_a), le volume de distribution du médicament (V_d), la clairance du médicament (CL), le temps de demi-vie d'élimination du médicament ($t_{1/2}$).

La démarche pharmacocinétique :

Quelle que soit l'approche utilisée, toutes les études pharmacocinétiques débutent par la détermination des concentrations sanguines au cours du temps, dès l'administration du médicament. Dans une approche « classique » de type compartimentale, l'interprétation des courbes (concentration/temps) obtenues se fait à l'aide de modèles, qui font appel à la notion de compartiments. L'élaboration de ces modèles mathématiques va permettre le calcul des paramètres pharmacocinétiques caractéristiques du médicament (volume de distribution, CL et de paramètres secondaires comme la demi-vie). La différence avec la méthode non compartimentale est que les paramètres ne sont pas observés mais estimés à partir du modèle mathématique, ce qui rend ce type d'analyse moins soumise aux aléas de l'observation et permet de faire des prédictions en faisant varier des paramètres comme la dose ou l'intervalle d'administration.

3.5. L'approche de pharmacocinétique de population [Urien, 2002]

La pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) de population consiste en l'analyse de la variabilité de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie dans une population d'individus. Le

concept, né dans les années 70 et présenté par **Sheiner [1977, 1894]** s'est considérablement développé et enrichi au cours des années. La méthode permet d'analyser globalement les données obtenues sur un ensemble d'individus, sans différencier chacun des sujets, en tenant compte de la variabilité entre les individus. Cette méthode estime la moyenne et la variance des paramètres du modèle, la forme de la distribution statistique et étudie la variabilité sur chacun des paramètres, en incorporant dans le modèle des covariables. La PK/PD de population repose sur l'utilisation de modèles pharmaco-statistiques non linéaires à effets mixtes.

Nous ne développons ici que les aspects relatifs à la pharmacocinétique de population car ce sont les méthodes qui ont été mises en œuvre dans les travaux décrits dans la partie expérimentale.

Il est habituel de comparer les études « traditionnelles » de pharmacocinétique (utilisant ou non une approche compartimentale ou non-compartimentale) et les études de pharmacocinétiques de population, en confrontant leurs objectifs, méthodologies, avantages et inconvénients.

Différences pharmacocinétique « traditionnelle » pharmacocinétique de population :

- Dans les études traditionnelles de pharmacocinétique, **l'unité d'analyse est l'individu.**

Le protocole afférent à l'étude établit des conditions expérimentales précises avec des critères d'inclusion et d'exclusion stricts afin de réduire au maximum la variabilité. Dans ce même objectif, le protocole inclue de nombreux temps de mesure (et donc de prélèvements), les mêmes pour tous les individus pour un nombre en général restreint de sujets. Il est habituel de voir des profils pharmacocinétiques avec une dizaine de prélèvements sur une période de 12 à 24h.

- Dans l'approche de population, l'unité d'analyse est une « population ».

L'idée de base est que les paramètres pharmacocinétiques peuvent varier d'un individu à l'autre et d'un groupe de sujets de sains à un groupe de sujets malades. Il est essentiel de connaître les paramètres pharmacocinétiques dans la population cible mais surtout d'identifier les facteurs physiologiques, pathologiques ou exogènes susceptibles de modifier ces paramètres. **Ce sont les covariables.** Cette définition met en avant l'importance d'estimer et quantifier la variabilité d'un paramètre, comme une clairance par exemple et savoir comment une covariable identifiée modifiera ce paramètre.

Variabilité :

Pour la majorité des médicaments, une même dose administrée chez deux individus donnés ou chez un même individu mais à deux moments donnés, ne conduit pas à des concentrations sanguines identiques. C'est la variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle, dont l'amplitude est variable d'un médicament à l'autre. L'objectif en thérapeutique est de réduire au maximum cette variabilité, facteur de risque de sous-dosage ou surdosage. Cela peut-être le cas lorsqu'un

paramètre aussi important qu'une clairance est associé à une variabilité élevée. L'outil « pharmacocinétique de population » est un moyen de compréhension des variabilités, et de proposition de schéma posologique qui intègre la covariable afin de diminuer la variabilité (une dose normalisée par un poids ou une valeur de clairance de créatinine par exemple pour les schémas les plus simples).

Lorsqu'il devient trop difficile voire impossible de diminuer significativement la variabilité, une alternative peut-être le suivi thérapeutique avec la détermination des concentrations sanguines du médicament et une adaptation personnalisée de posologie.

L'analyse de population considère d'emblée l'intégralité des données d'une population d'individus pour la détermination des paramètres pharmacocinétiques. A la différence de l'approche traditionnelle, le nombre d'observations (prélèvements) par individu peut-être assez réduit (2 à 3 prélèvements par sujet par exemple) et les temps de prélèvements peuvent (et doivent) -être différents d'un individu à l'autre et non déterminés à l'avance. L'objectif est de couvrir si possible l'intégralité de la période étudiée. Pour connaître la variabilité des paramètres étudiés, la population doit comporter un nombre relativement important d'individus (au moins 20 à 30). Enfin, pour identifier une covariable comme un facteur physiopathologique, ces facteurs devront varier de manière importante dans la population étudiée.

Sur un plan pratique, cette approche est beaucoup plus simple à mettre en œuvre et permet de tenir compte des contraintes des patients et des personnels. Il devient possible de collecter rétrospectivement des résultats issus du suivi thérapeutique par exemple ou issus d'études pharmacocinétiques différentes.

Les paramètres pharmacocinétiques de population quantifient, pour la population identifiée, la pharmacocinétique moyenne (paramètres de population identiques pour un groupe d'individus : effets fixes) et des paramètres de variabilités inter-individuelles et intra-individuelles (effets aléatoires) [Sheiner 1984].

Dans l'approche de population, on a une évaluation simultanée des paramètres du modèle pharmacologique (CL, V, ...) et du modèle statistique. Ces modèles se décomposent eux-mêmes en sous-modèles [Simon 2006] :

- Le **modèle pharmacologique** ou **modèle à effets fixes** ou encore **modèle structurel** est composé du modèle pharmacocinétique. Le modèle de structure décrit l'évolution de la concentration du médicament au cours du temps chez un individu en faisant abstraction des erreurs de mesure. L'équation utilisée pour décrire cette évolution contient des paramètres qui possèdent une interprétation PK/PD. Ces paramètres changent d'un individu à l'autre, c'est la variabilité inter-individuelle. Des caractéristiques individuelles sur certains paramètres peuvent

aussi prises en compte par le modèle. Ces variables supplémentaires (ou covariables) sont aussi utilisées pour décrire cette variabilité [Simon 2005].

- Le **modèle statistique**, ou **modèle d'erreur**, décrit les effets aléatoires, c'est-à-dire la variabilité de la pharmacocinétique. Il existe une différence entre les concentrations observées pour un individu et les concentrations prédites par le modèle de structure pour ce même individu. Cette différence s'explique par des erreurs de mesure mais aussi par le fait que le modèle n'est pas la réalité donc dévie du modèle mathématique. Tous les individus n'ont pas les mêmes paramètres pharmacocinétiques. Cette variabilité est la variable d'intérêt. Elle est incompressible. Le rôle de la cinétique de population est de l'expliquer et de l'évaluer [Simon 2006, Bertrand 2010].

La variabilité se décompose elle-même en :

- **Variabilité interindividuelle :**

Chaque individu est différent : ses paramètres structurels sont spécifiques et différent des paramètres de population. Une fois déterminée la valeur moyenne des paramètres de population, la variance de ces paramètres est calculée. Cette variance quantifie la variabilité inter-individuelle. Il s'agit de l'écart moyen entre la valeur moyenne du paramètre prédite dans la population et la valeur réelle chez un individu. Les paramètres moyens de population sont donc estimés à une erreur près, qui décrit la variabilité de tout ou partie des paramètres dans la population.

- **Variabilité résiduelle :**

Quand la variabilité inter-individuelle a été prise en compte, l'écart persistant entre les concentrations observées et les concentrations individuelles prédites correspond à la variabilité résiduelle.

La variabilité résiduelle permet d'apprécier l'ajustement du modèle et c'est également un outil d'évaluation de la performance du modèle. Si elle est très élevée, cela signifie que le modèle s'ajuste mal aux données observées soit qu'il existe une forte variabilité inter-occasions. Elle inclut les erreurs de mesure, des temps de recueil, de déviation du modèle mathématique par rapport à la réalité.

- **Variabilité interoccasion,**

C'est la variation des paramètres au cours du temps, lors de réadministrations du médicament largement espacées dans le temps. Elle ne peut-être mise en évidence que si les données sont collectées sur un intervalle de temps assez long, avec des prises répétées de médicament.

La méthode le plus souvent utilisée pour l'analyse des données de population est donc la « modélisation combinée des différents effets » ou **modèles à effets mixtes**.

Dans l'approche traditionnelle de la pharmacocinétique :

A l'échelle d'1 individu, une courbe concentration/temps peut-être construite à partir d'un modèle compartimental. L'analyse des données par régression linéaire permet de calculer des concentrations prédites. La différence concentration prédite-concentration observée permet le calcul d'une erreur résiduelle pour cette observation. Avec plusieurs individus, toutes les données individuelles sont « poolées » ensemble pour obtenir un « super » individu. Une seule analyse est réalisée pour ce « super » individu, comme s'il s'agissait d'un seul sujet.

On peut distinguer deux limites à cette approche : on ne prend pas en compte la corrélation entre les observations d'un même sujet. Il y a d'autre part une quantification de la variabilité mais on n'est pas capable de distinguer la variabilité intra- et inter-individuelle.

Dans l'approche pharmacocinétique de population :

Construction du modèle pharmaco-statistique :

Si l'on prend l'exemple de la modélisation pour 1 individu : dans le cas d'une administration per os avec cinétique monocompartimentale, les concentrations peuvent-être décrites selon l'équation :

$$C_j = k_a D_j / V(k_a - CL/V) \cdot \{e^{-(CL/V)t} - e^{-k_a t}\}$$

L'équation prédit la concentration C_j du médicament chez le sujet, en fonction de la dose D , du temps t et des paramètres P du modèle (k_a , V , CL). Cette équation peut se réécrire sous une forme plus générale:

$$y_j = f(t_j, P) \text{ ou } y_j = f(t_j, \theta)$$

Y_j : réponse fonction du temps et des paramètres θ (vecteur de paramètres PK). Par exemple, y_j peut-être une concentration et θ le vecteur contenant les paramètres k_a , V et CL

La réponse prédite par le modèle pour la j e observation, y_j est déterminée à une erreur près, ϵ_j qui mesure la différence entre la valeur prédite par la modèle PRED et la valeur observée OBS (**Fig 9**)

$$y_j \text{OBS} = y_j \text{PRED} + \epsilon_j$$

Cette erreur constitue l'erreur intra-individuelle, **ou erreur résiduelle**. Ces erreurs résiduelles peuvent-être modélisées. La réponse du modèle structurel est alors combinée au modèle statistique.

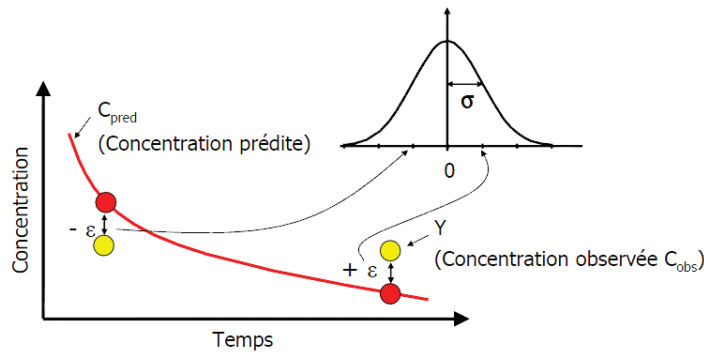


Figure 9. Différence entre la concentration prédite et la concentration observée. L'erreur ϵ a une distribution de moyenne nulle et d'écart-type σ [selon Simon 2006]

Lorsque l'on passe d'1 individu à la population :

l'approche s'applique à une population de n individus et les **paramètres du modèle vont-êtré estimés simultanément pour tous les individus.**

$$y_{ij} = f(t_{ij}, \theta_i) + \epsilon_{ij}$$

L'estimation ne porte plus sur les paramètres de chaque individu, mais sur les paramètres moyens de la population. Par exemple, pour la clairance :

$$CL_i = CL_{pop} + \eta_i$$

La clairance de l'individu est égale à la clairance de la population CL_{POP} , à une erreur près, η_i (**fig 10**)

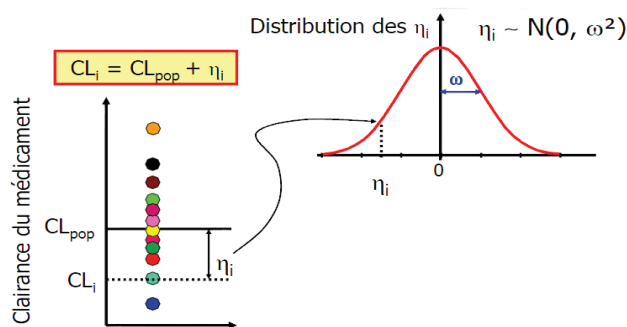


Figure 10. Clairance observées et clairances prédites

L'individu i a une valeur de clairance inférieure à celle de la population (« typical value »). Cela explique que ses concentrations seront supérieures à celles prédites par le modèle (selon Simon 2006)

L'équation est transposable pour tous les paramètres pharmacocinétiques :

$$\theta_i = \theta_{pop} + \eta_i$$

Les termes θ_i et η_i décrivent pour l'ensemble des individus i l'ensemble des déviations individuelles par rapport aux moyennes des paramètres du modèle.

Les variances des η_i sont obtenues et leurs racines carrées donnent l'estimation des $\eta = \Omega$ correspondant à chaque paramètre estimé. Les paramètres Ω constituent la variabilité inter-individuelle et peuvent être estimées pour tout ou partie des paramètres θ .

Variabilité inter-occasion :

La variabilité inter-occasion est notée κ (fig11)

$$\theta_i = \theta_{pop} + \kappa_i$$

- Ex: si la PK est réalisée à 2 occasions (occ_1 et occ_2) e.g. à 14 et 30 jours de doses répétées

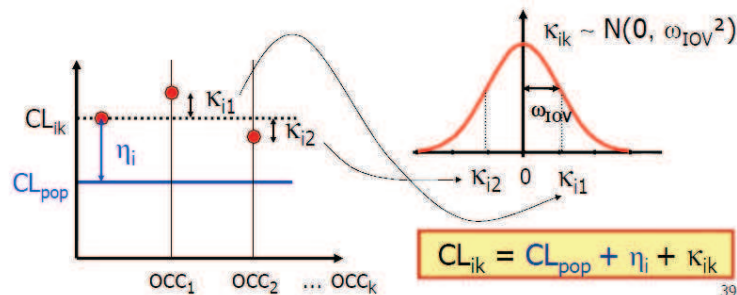


Figure 11. Clairance prédite/clairance observée et variabilité interoccasion (selon Laffont 2008)

Construction du modèle et validation du modèle :

L'analyse de pharmacocinétique de population consiste à construire puis valider un modèle structural. On distingue 3 étapes dans la construction du modèle structural : choix du modèle structural, recherche des covariables pertinentes, sélection du modèle final.

Choix du modèle structural :

Différents modèles compartimentaux peuvent être appliqués pour décrire les différentes étapes du médicament étudié. Le but est de sélectionner le modèle pharmacocinétique permettant de décrire au mieux l'évolution des concentrations du médicament au cours du temps. Les paramètres de la structure compartimentale sont les effets fixes. Ils correspondent par exemple aux paramètres du V_d , de CL , etc.... Cette étape inclue également la détermination du modèle statistique le mieux adapté à la description de chaque variabilité (inter-, intra-individuelle et résiduelle).

Choix du modèle d'erreur : la modélisation peut être faite selon différents types de variances, modèle à variance constante (additif), à variance non constante (proportionnel ou exponentiel), ou modèle mixte.

Le choix du meilleur modèle doit-être fait. La structure (nombre de compartiments) et le type de modèle d'erreur sont déterminés selon la fonction objective du modèle, des critères d'ajustements graphiques et de la précision des estimations. Il existe une règle générale de parcimonie pour des modèles de performances équivalentes.

Recherche des covariables pertinentes :

Comme dans une analyse multivariée, cette étape consiste en la détermination des facteurs individuels (covariables) qui influencent significativement un paramètre pharmacocinétique et permettent d'expliquer une fraction des variabilités du paramètre. Dans le cas de covariables appartenant à un même groupe, par exemples des estimateurs de poids, l'objectif sera de sélectionner la covariable qui diminue le plus fortement les variabilités du paramètre en question.

Sélection du modèle final :

Le choix du modèle se fait sur des critères statistiques :

OFV, précision d'estimation des paramètres, variabilité résiduelle. Le test du rapport de vraisemblance (Likelihood Ratio Test LRT), les critères AIC (Akaike information criterion) et BIC (Bayesian information criterion) sont parmi les plus utilisés et les plus performants. La qualité de l'ajustement du modèle est également déterminée par une faible erreur résiduelle et une bonne précision de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques.

Pour les critères graphiques, on peut citer l'évaluation des résidus pondérés (WRES) ou résidus pondérés conditionnels en fonction du temps, les concentrations observées (DV) en fonction des concentrations prédites par le modèle et en fonction des concentrations individuelles prédites (PRED) par estimation Bayésienne (IPRED).

Validation du modèle :

L'objectif de la validation du modèle est d'examiner si le modèle retenu donne une bonne description des données et permet son utilisation dans les applications prévues.

▪ Validation interne :

Examen global : les prédictions (de population ou individuelles) en fonction des observations permettent d'évaluer la qualité du modèle et de détecter les biais éventuels. Les graphiques individuels de l'ajustement pour chaque individu, superposés aux observations de cet individu, permettent d'évaluer la capacité du modèle à décrire le phénomène observé.

Méthode des Visual Predictive Checks (VPC) :

Il s'agit de comparer les concentrations observées et les intervalles de prédiction. On trace un intervalle de prédiction d'une taille donnée (classiquement 90%). dans lequel on s'attend à trouver 90% des observations. On compare ensuite avec les observations réalisées. Cette approche est très utile pour la visualisation des déficiences du modèle.

Il existe également des méthodes de ré-échantillonnage de la base de données comme le « Bootstrap », ou des méthodes de « Data splitting » qui définissent des sous-groupes d'individus au sein de la base de données.

- Validation externe :

Une validation externe peut-être réalisée sur l'estimation des concentrations et des paramètres pharmacocinétiques individuels par méthode Bayésienne, dans un groupe de patients indépendants, en utilisant le modèle de population comme information *a priori*.

4. METFORMINE

L'OMS estime que 356 millions de personnes dans le monde sont atteintes de diabète. En France, le nombre de diabétiques traités est passé **de 1,6 à 2,9 millions** entre 2000 et 2009 [WHO 2012]. Le diabète de type 2 représente 90% des cas de diabète dans le monde et **80% des diabétiques de type 2 sont obèses**.

Le bon usage et l'utilisation optimale des médicaments anti-diabétiques chez toutes les catégories de patients diabétiques, et notamment les patients obèses, passe par une connaissance parfaite de leur pharmacologie. Ainsi, mieux connaître les modifications pharmacocinétiques des anti-diabétiques induites par l'obésité s'avère un objectif important.

4.1. Présentation – mécanisme d'action

La metformine reste aujourd'hui le traitement de référence dans le diabète de type de 2 en raison de son remarquable rapport bénéfice/risque. Elle montre une excellente efficacité en ce qui concerne le contrôle glycémique, favorise la perte de poids, améliore le profil lipidique avec un bénéfice sur la survenue des complications diabétiques ainsi que sur la survenue d'infarctus du myocarde.

La metformine exerce une action anti-hyperglycémiante, diminue l'insulinémie et majore la sensibilité des tissus à l'insuline par l'intermédiaire **d'effets extra-pancréatiques** :

- elle diminue la glycémie à jeun en réduisant la production hépatique de glucose, par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse. Des travaux plus récents ont montré que ces actions sont liées à l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale causant une réduction de la balance énergétique cellulaire, ce qui pourrait mieux expliquer son action **sur les microangiopathies et les macroangiopathies diabétiques, ainsi que sur la stéatose** [Viollet 2012].

- elle favorise la captation du glucose par les muscles (et donc réduit l'insulinorésistance)
- elle favorise l'utilisation périphérique du glucose en augmentant la synthèse musculaire de glycogène (par activation de la glycogène-synthase)
- elle retarde l'absorption intestinale du glucose

Ces trois derniers mécanismes permettent de diminuer la glycémie post-prandiale. Ainsi, la metformine n'intervient pas sur la sécrétion d'insuline et ne provoque pas d'hypoglycémie, ce qui constitue l'un de ses intérêts majeurs.

La metformine est indiquée dans toutes les recommandations des sociétés savantes internationales comme médicament de référence dans le traitement du diabète de type 2.

En monothérapie, elle est capable de réduire le taux d'HbA1c de 1 à 1,5% indépendamment de l'ancienneté du diabète, de l'âge et du poids du patient.

La metformine n'induit pas de prise pondérale et peut même **favoriser la perte de poids** puisqu'elle entraîne une perte d'appétit. Elle est recommandée en première intention quelque soit l'IMC du patient.

Compte-tenu de l'ancienneté du développement de la metformine, on doit constater l'absence d'études de dose avec une méthodologie adaptée et un nombre très restreint d'études PK-PD. La réduction du taux d'HbA1c est **dose-dépendante**. Garber et al. [1997] montrent que cette réduction ne semble pas se poursuivre au-delà de 2 g par jour (une dose à 2,5 g par jour est aussi efficace sur le taux d'HbA1c qu'une dose à 1,5 g). La dose optimale de metformine pour la plupart des patients est de 2 g par jour alors que la metformine est très fréquemment prescrite à la posologie de 3 g par jour. En début de traitement, on réalise en général une adaptation progressive des posologies selon la tolérance par paliers de 15 jours. Selon les RCP, la dose maximale est de 3g/jour.

La metformine est un médicament bien toléré. **Elle n'induit pas d'hypoglycémie** en monothérapie ce qui est un de ses atouts majeurs.

La metformine étant éliminée par le rein, la **clairance de la créatinine doit être évaluée** avant l'initiation du traitement et contrôlée régulièrement ensuite. Des précautions doivent être prises en cas d'altération de la fonction rénale.

La metformine peut être responsable d'effets indésirables plus rares comme une **acidose lactique** potentiellement mortelle ce qui est à l'origine de contre-indications ou précautions d'emploi non réactualisées (patients âgés, insuffisants rénaux). Il existe des controverses sur le seuil de clairance de créatinine pour définir une contre-indication et des précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal ou le sujet âgé. L'incidence des acidoses lactique est de 3 à 10 cas/100 000 patients/an mais aucune étude n'a pu clairement démontrer à ce jour le rôle délétère spécifique de

l'exposition à la metformine en situation thérapeutique [Salpeter 2010]. Le risque d'acidose lactique semble être corrélé à la concentration en metformine et donc accru en cas de surdosage.

Une des conséquences est une possible limitation des posologies chez certains malades et certains patients ne bénéficient pas d'un traitement à dose optimale. A titre d'exemple, il existe souvent une confusion entre dose optimale et dose maximale.

La metformine est associée à une variabilité interindividuelle de réponse importante. Quoi qu'il en soit, près d'un tiers des patients n'obtiennent pas de réponse satisfaisante. La question de la posologie optimale de metformine reste donc largement ouverte.

Une grande majorité des patients diabétiques traités par la metformine sont des patients en surpoids ou obèses. Les RCP de la metformine ne mentionnent aucune recommandation particulière concernant les sujets obèses. Enfin, il n'existe aucune étude pharmacocinétique évaluant spécifiquement les descripteurs de poids comme covariable avec une méthodologie de type pharmacocinétique de population.

Il existe donc un réel besoin d'améliorer les connaissances sur la pharmacocinétique de la metformine notamment chez le patient obèse.

4.2. Pharmacocinétique de la metformine :

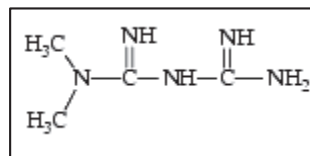


Figure 12. Structure chimique de la metformine

La metformine est une molécule hydrophile, polaire et complètement ionisée au pH physiologique. La valeur du coefficient de partage octanol/eau log.P de -1,3 confirme le caractère hydrophile marqué de la metformine. Une des conséquences est l'intervention de transporteurs de cations, hOCT1 et hOCT2 pour le passage des membranes biologiques. Le caractère hydrophile très marqué de la metformine est également un point important pour mieux comprendre l'impact de l'obésité sur la pharmacocinétique, notamment le volume de distribution.

La metformine est uniquement administrée par voie orale. La phase d'absorption gastro-intestinale est incomplète (20 à 30% de la dose ingérée membrane retrouvée dans les fèces). Elle est lente, complète en 6 h avec un Tmax à 3h. **La phase d'absorption représente donc un facteur limitant sa distribution.** Pour des doses de 0,5 à 1,5g, la biodisponibilité absolue par voie orale est de 55 ± 16 % [Graham 2011].

Les résultats de plusieurs études réalisées avec des doses différentes de metformine montrent une relation inverse entre la quantité absorbée et la biodisponibilité, et sont en faveur d'un **processus**

d'absorption saturable avec un transport actif [Noel 1979, Tucker 1981, Brookes 1991]. Cette phase est également associée à une variabilité intra- et inter-individuelle importante.

Plusieurs transporteurs ont été identifiés et participent à l'absorption digestive de la metformine : PMAT (Plasma membrane monoamine transporter) localisé sur le pôle luminal de l'entérocyte est le transporteur majoritairement impliqué. OCT3 (Organic Cation Transporter), dans la bordure en brosse, permet l'entrée dans l'entérocyte. OCT 1, est localisé à la membrane baso-latérale (Fig 13)

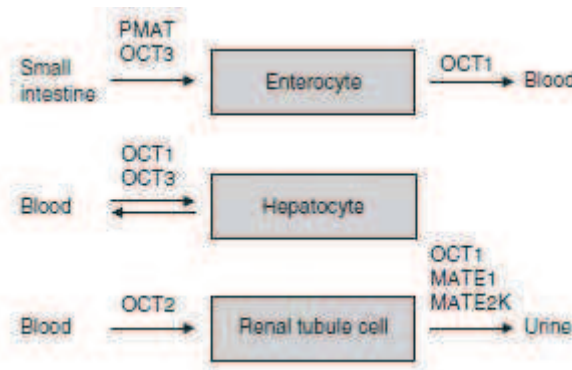


Fig 13. Principaux transporteurs de la metformine impliqués dans l'absorption, la recapture hépatique, et l'excrétion urinaire (MATE= multidrug and toxin extrusion transporter; OCT= organic cation transporter; PMAT= plasma membrane monoamine transporter) [selon Graham, 2011]

Chez les patients diabétiques, on note également l'existence d'une clairance pré-systémique dans la lumière intestinale en relation avec la condensation de la metformine et du méthylglyoxal (agent précurseur des produits de glycation) pour former de la triazépinone [Ruggiero-Lopez 1999].

Le volume apparent de distribution V_d est élevé, ce qui reflète une captation tissulaire importante. V_d après administration par voie iv varie de 63 à 276 L avec une distribution rapide puis un transfert lent dans les compartiments profonds [Sirtori 1978, Tucker 1981, Pentikäinen 1979]. Après administration par voie orale, V_d/F varie selon les études de 400 à 1900 L [Timmins 2005, Sambol 1996, Hong 2008]. La metformine n'est pas liée aux protéines. Il n'y pas de métabolisme connu chez l'homme, néanmoins une étude montre que 20% de la dose absorbée est non retrouvée dans les urines après administration iv [Tucker 1981].

On peut remarquer une importante variabilité des paramètres pharmacocinétiques comme V_d/F . Il convient d'indiquer que les premières études pharmacocinétiques ont été réalisées sur de petites cohortes avec le plus souvent moins de 10 patients, et incluant selon les études des volontaires sains ou des patients diabétiques. Par ailleurs, la seule étude de pharmacocinétique de population est celle de Hong et al., réalisée chez 12 patients diabétiques. V_d/F estimé dans le modèle final de Hong était de 648 L.

L'élimination de la metformine sous forme inchangée est exclusivement rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active, avec le transporteur rénal rOCT2. La clairance rénale varie

de 26 à 42 L/h. Dans le modèle de population de Hong et al, elle montre une valeur plus élevée de 79 L/h. La demi-vie d'élimination varie de 2 à 6h.

Au total, la pharmacocinétique de la metformine est bicompartimentale avec une élimination rapide du compartiment central et une élimination plus lente du compartiment profond.

On note une corrélation entre la clairance de la créatinine et la clairance de la metformine qui justifie des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale.

5. MORPHINE

5.1. Présentation

Deux siècles après son isolement chimique en 1805, la morphine est toujours considérée comme la molécule de référence au sein des antalgiques de palier 3. Les études ont confirmé l'intérêt de l'utilisation de la morphine dans de très nombreux types de douleurs, comme les douleurs chroniques cancéreuses, les douleurs aiguës post-opératoires, mais également les douleurs rhumatologiques aiguës, voire certaines douleurs neuropathiques.

Elle exerce son action en agissant sur des récepteurs spécifiques présents essentiellement dans différentes régions du système nerveux central. Il s'agit des récepteurs μ essentiellement présents dans la corne postérieure de la moelle, κ , et δ . L'activité antalgique passe essentiellement par une action spinale directe en déprimant les influx nociceptifs dès le niveau spinal.

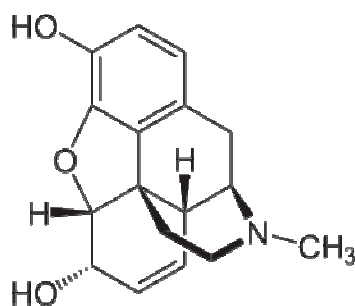


Figure 14. Structure chimique de la morphine

5.2. Pharmacocinétique de la morphine :

Après administration par voie orale, la morphine montre une biodisponibilité réduite, en moyenne de 30%, et surtout associée à une variabilité inter-individuelle avec des valeurs variant de 20 à 60%

selon les études [Hoskin 1989]. Le Tmax décrit chez les sujets sains est d'environ $1,1 \pm 0,8$ h [Kharash 2003]. Une des raisons est liée à son métabolisme, avec l'action de la P-glycoprotéine (P-gp) dès l'épithélium intestinal. L'essentiel du métabolisme est localisé quoi qu'il en soit au niveau hépatique, avec un effet de premier passage hépatique important. Il s'agit de réactions de phase 2, faisant intervenir l'uridine glucuronosyltransferase (UGT) et notamment l'isoforme UGT2B7 avec la formation de deux métabolites majoritaires, le morphine 3-glucuronide, M3G (environ 60%) et le morphine 6-glucuronide, M-6G (6 à 10%) [Sawe 1985, Christrup 1997]. Des transporteurs MRP2 et MRP3 de la famille des transporteurs ABC interviennent au niveau hépatique et rénal dans l'élimination du M-3G et M-6G [Van de Wetering 2007].

De manière plus minoritaire, on note l'existence d'une déméthylation par le CYP3A4 et CYP2C8 à l'origine de normorphine (5 à 10%). Enfin, 5 à 10% de la morphine est éliminée sous forme inchangée dans l'urine.

Les métabolites sont éliminés par excrétion rénale et l'insuffisance rénale induit un risque accru de toxicité en liaison avec l'accumulation des métabolites. La clairance plasmatique de la morphine montre des valeurs assez homogènes selon les études, $21,1 \pm 3,4$ mL/min/kg [Hasselström 1993]. Les clairances métaboliques de formation du M-3G et M-6G sont respectivement de 57 et 10%, la clairance rénale représente 11% de la clairance totale. L'existence d'un cycle entéro-hépatique de la morphine est également fortement suggérée. La demi-vie de la morphine après administration iv varie de 1,5 à 2,5 heures. Enfin, de nombreuses études pharmacocinétiques mettent de plus en plus en avant le rôle des trois transporteurs, P-gp, MRP2 et MRP3 comme déterminants de la pharmacocinétique de la morphine et de ses métabolites.

Aspects pharmacodynamiques :

L'activité pharmacodynamique de la morphine est étroitement associée à son métabolisme. Le M-6G est un agoniste μ , 2 à 5 fois plus puissant que la morphine, le M-3G n'a aucune activité antalgique mais n'est pas inactif avec possiblement un effet antagoniste sur l'action analgésique de la morphine et du M-6G

6. IMATINIB

6.1. Mécanisme d'action – présentation

Le mésylate d'imatinib (Glivec[®]) mis à disposition au début des années 2000, a ouvert l'ère des thérapies ciblées orales en oncologie. Indiqué dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) et dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). C'est le premier inhibiteur compétitif sélectif et puissant de l'activité tyrosine-kinase des protéines au cœur de la pathogenèse de ces tumeurs. C'est en effet la dérégulation de ces protéines qui modifie les processus cellulaires de croissance,

métabolisme, différenciation et apoptose (Savage 2002). Dans la LMC, le chromosome Philadelphie est caractéristique de la maladie : il résulte d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22 pour former le gène de fusion Bcr-abl. L'imatinib bloque l'activité tyrosine-kinase de la protéine Bcr-abl en se substituant à l'ATP dans le site catalytique de l'enzyme et en neutralisant sa capacité de phosphorylation (figure15). L'imatinib inhibe ainsi l'activité tyrosine-kinase des voies de signalisation médiées par Bcr-abl. L'imatinib a modifié de manière spectaculaire la prise en charge et le pronostic de la LMC [Cohen 2002, Druker 1996, 2000].

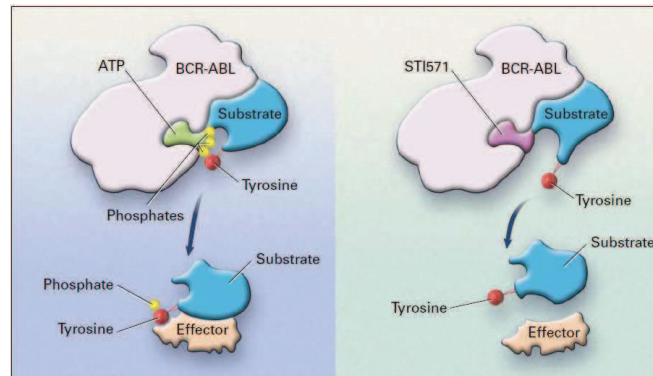


Figure 15. Représentation schématique du mécanisme d'action de l'imatinib (selon Goldman 2001)

Des résistances associées à un échec clinique ou à une réponse sub-optimale sont associées au traitement. Dans l'essai IRIS, environ 30% des patients nouvellement diagnostiqués en phase chronique ne parviennent pas à une réponse cytogénétique complète dans les 12 mois. [O'Brien 2003]. Par ailleurs, environ 10% des patients montre une rechute au cours des 5 premières années de traitement [Jabbour 2009]. Parmi les mécanismes de résistance, les plus fréquents sont dépendants de la cible Bcr-abl et sont associés à une mutation, une amplification génique, une évolution clonale. Moins fréquemment, la résistance est liée à la pharmacocinétique de l'imatinib et plus particulièrement une concentration plasmatique trop faible d'imatinib, sub-inhibitrice, d'où l'importance de connaître les différentes causes de la variabilité pharmacocinétique de l'imatinib (figure 16). Des variations dans l'expression des protéines de transport (Pgp) impliquées dans la pénétration intra-cellulaire de l'imatinib dans les leucocytes peuvent-être également à l'origine d'une variation de réponse [Le Coutre 2010].

L'histoire de l'imatinib est exemplaire car elle démontre la validité du concept de traitement ciblé sur des anomalies moléculaires en oncologie avec des effets secondaires limités.

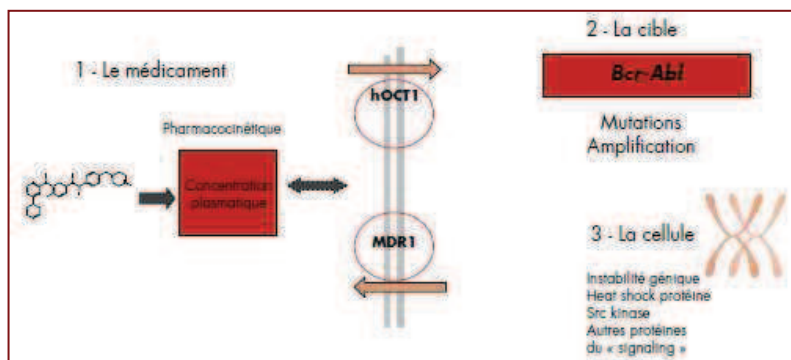


Figure 16. Principaux mécanismes de résistance à l'imatinib : 3 partenaires importants [Preudhomme 2010]

6.2. Pharmacocinétique de l'imatinib :

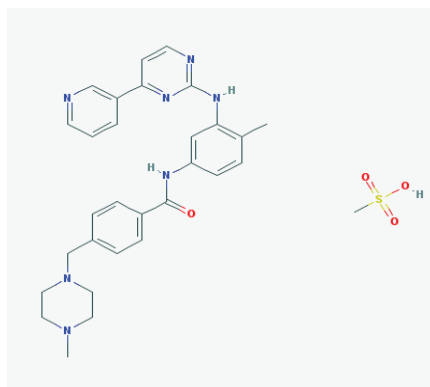


Figure17. Structure chimique du mésylate d'imatinib

(4-[4-méthyl-1-piper-aziny]méthyl)-N-[4-méthyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phényl] benzamide méthane sulfonate $C_{29}H_{31}N_7O - CH_4SO_3$ (PM 589,7)

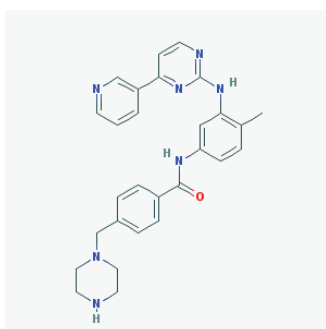


Figure 18. Structure chimique du métabolite de l'imatinib : N-desméthyl imatinib (CGP 74588 ou norimatinib)

L'imatinib est une base quadrivalente avec des valeurs de pKa allant de 1,52 à 8,07.

L'absorption par voie orale est complète avec un Tmax d'environ 3h et une biodisponibilité de 98%. La biodisponibilité n'est pas modifiée par la dose administrée et la pharmacocinétique est linéaire avec cependant une variabilité inter-individuelle importante des aires sous courbe [Peng 2004]. A la posologie de 400 mg une fois par jour, les concentrations plasmatiques moyennes au pic et à la vallée sont respectivement de $2,6 \pm 0,8$ mg/L et $1,2 \pm 0,8$ mg/L, dépassant ainsi les concentrations nécessaires à l'inhibition de la tyrosine kinase in vitro [Peng 2004].

L'imatinib est lié à 95% aux protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine et l' α -glyco protéine acide. La liaison à l' α -GP et la concentration en forme libre active sont importantes à prendre en compte. On note cependant des résultats contradictoires selon les études à ce sujet. Il semble qu'une concentration élevée en α -GP puisse être associée à un risque accru d'échec clinique en tant que facteur pronostic [LeCoutre 2002, Larghero 2003]. Néanmoins, en raison d'un faible coefficient d'extraction hépatique de l'imatinib, une modification de liaison aux protéines devrait avoir un impact limité sur la concentration en forme libre. Différents modèles de population ont également identifié α -GP comme une covariable pour la clairance de l'imatinib [Widmer 2006]. Ce point sera développé dans la description des différents modèles de population. Le volume apparent de distribution est d'environ 435 L ce qui indique une distribution assez importante dans les tissus.

Le métabolisme de l'imatinib est hépatique, essentiellement médié par le CYP3A4 et conduit à un métabolite N-déméthylé (N-desmethyl imatinib, CGP 74588), avec une aire sous courbe représentant 10% de la molécule mère. Le CGP 74588 montre également une activité sur la tyrosine-kinase Bcr-abl mais moindre que la molécule mère (environ 70%). D'autres cytochromes hépatiques comme les CYP3A5, 1A2, 2D6, 2D9 et 2C19 sont également impliqués dans le métabolisme mais de manière beaucoup plus minoritaire. Le métabolisme par CYP3A4 est à l'origine de plusieurs interactions décrites avec l'imatinib, notamment avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP3A4. L'imatinib est par ailleurs également inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2D6.

L'imatinib est éliminé essentiellement par voie digestive, sous forme inchangée dans les fèces pour 20% de la dose administrée, et en majorité sous forme de métabolites, CGP74588 pour 20% et le reste sous forme de dérivés oxydés de l'imatinib et de son métabolite principal CGP 74588 [Peng 2005, Gschwind 2005, Cohen 2002]. Une très faible proportion d'imatinib est éliminée par le rein. Il faut cependant noter les résultats controversés d'une étude montrant une exposition accrue de l'imatinib en cas d'insuffisance rénale modérée [Gibbons 2008].

La demi-vie d'élimination de l'imatinib est d'environ 17 à 19h, en faveur d'une administration par jour et celle du CGP 74588 d'environ 40h [Cohen 2002, Le Coutre 2004, Peng 2004].

Différents transporteurs ont un rôle important sur la pharmacocinétique de l'imatinib, notamment en modulant le passage intra-cellulaire au niveau des cellules tumorales, site d'action de l'imatinib, et pourraient contribuer à expliquer certains échecs cliniques. C'est le cas de 2 protéines d'efflux, P-gp et Bcrp1 [Widmer 2003]. La P-gp est surexprimée dans les cellules leucémiques et elle exerce également une action sur la pharmacocinétique de l'imatinib au niveau biliaire [Gurney 2007]. L'imatinib est également substrat de la protéine d'influx h-OCT1 qui module le passage en intra-

cellulaire [Thomas 2004]. L'existence de polymorphismes de ces transporteurs pourrait contribuer certains échecs cliniques.

Une des causes d'échec clinique est d'origine pharmacocinétique en raison de concentrations plasmatiques d'imatinib trop faibles, sub-inhibitrices. Ces variations de concentrations sont elles-mêmes en lien direct avec une variabilité pharmacocinétique inter-individuelle importante, une interaction médicamenteuse ou un problème de non-observance du traitement. Ce dernier point n'est pas à négliger car plusieurs études ont montré une fréquence de non-observance particulièrement élevée [Marin, 2010]. L'étude ADAGIO montre qu'un tiers des patients seraient non-observants selon l'échelle d'évaluation BAAS [Noens 2009]. L'intérêt d'une « maîtrise » de la pharmacocinétique de l'imatinib a été renforcé par les résultats des études de corrélation entre les concentrations plasmatiques d'imatinib et la réponse clinique. Picard et al. [2007] ont montré que des concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib inférieures à 1 mg/L étaient associées à des taux moins élevés de réponse moléculaire majeure. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études [Larson 2008, Takahashi 2010]. Ces résultats ont justifié des mises en place de suivis thérapeutiques avec dosages plasmatiques d'imatinib afin de détecter les situations de sous-dosage, et de réaliser des adaptations posologiques le cas échéant [Teng 2012].

Une autre approche pour « gérer » la variabilité pharmacocinétique de l'imatinib est de disposer de schémas posologiques plus performants prenant en compte des covariables pertinentes. C'est tout l'intérêt de la pharmacocinétique de population et l'identification de covariables.

II. TRAVAUX PERSONNELS

Introduction - objectifs généraux

**Développement de modèles de pharmacocinétique de population et évaluation de différents descripteurs de poids :
metformine, morphine, imatinib**

Discussion générale

Perspectives

Conclusion

1 . INTRODUCTION – OBJECTIFS GENERAUX

Nous avons développé dans une première partie les modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité. Les phases de distribution et d'élimination peuvent-être touchées avec des risques de sous-exposition ou sur-exposition du médicament dans le cas d'une posologie non adaptée ou mal adaptée. La question de l'adaptation de posologie s'avère complexe et l'utilisation d'une posologie pondérale basée sur le poids total montre d'évidentes limites chez le sujet obèse car l'excès de poids n'est pas réparti de manière homogène entre le tissu adipeux et le compartiment de masse maigre. L'un des enjeux est donc d'associer un descripteur de poids optimal à chaque médicament et décrivant au mieux la variation d'un paramètre pharmacocinétique de première importance comme la clairance. Nous avons vu qu'il était illusoire de penser qu'un descripteur de poids unique et « universel » puisse remplir cette fonction. L'analyse de la littérature montre que le LBW associé ou non à un exposant allométrique, le poids total voire la surface corporelle en fonction de la molécule étudiée, pouvaient s'avérer être des descripteurs utiles pour adapter une posologie chez le sujet obèse. Dans le cas de la clairance, le LBW est probablement l'un des meilleurs descripteurs, quelles que soient les caractéristiques physicochimiques de la molécule.

Les études de pharmacocinétiques de population qui sont les plus performantes pour évaluer les descripteurs restent encore peu nombreuses.

L'objectif des travaux présentés était d'évaluer différents descripteurs de poids chez le sujet obèse à l'aide d'une méthode de pharmacocinétique de population. La même analyse, utilisant le logiciel Monolix[®], a été appliquée à différents médicaments dans un but d'évaluation comparative des descripteurs de poids. Le choix des médicaments étudiés s'est orienté sur trois molécules, chacune étant très utilisée dans la pratique médicale et considérées comme chefs de file pour les trois classes pharmacologiques correspondantes :

- **La metformine**, médicament de référence dans la prise en charge du diabète de type 2,
- **La morphine**, chef de file des antalgiques opioïdes du pallier 3, utilisée aussi bien dans les douleurs aiguës que chroniques,
- **L'imatinib**, premier représentant d'une classe plus récente, les inhibiteurs de la tyrosine kinase et indiqué dans la LMC et les tumeurs digestives GIST.

Les sujets obèses sont concernés ou potentiellement concernés par les trois molécules. Ils le sont évidemment dans le cas de la metformine, 80% des diabétiques de type 2 sont des sujets obèses. Ils sont moins nombreux dans le cas de la morphine et de l'imatinib. Néanmoins, compte-tenu de l'évolution de la prévalence de l'obésité dans toutes les couches de la population, les prescriptions potentielles de morphine sont de plus en plus fréquentes. De la même façon, en liaison avec une augmentation de la survie et d'une amélioration de l'état générale, les traitements par imatinib peuvent concerner des patients obèses.

Paradoxalement, il n'existe quasiment aucune étude spécifique pharmacocinétique pour ces trois molécules chez le sujet obèse. Dans le cas de l'imatinib dont le développement est beaucoup plus récent, il existe effectivement de nombreux modèles de pharmacocinétique de population avec la mise en lumière de la covariable poids mais aucun modèle n'a comparé différents descripteurs de poids.

Les trois médicaments sont utilisés par voie orale et montrent des pharmacocinétiques totalement différentes.

- Dans le cas de la morphine : biodisponibilité limitée avec un effet de premier passage hépatique, métabolisme hépatique intense, élimination par voie urinaire
- Dans le cas de la metformine : biodisponibilité importante mais non linéaire, pas de métabolisme, et élimination urinaire stricte,
- Dans le cas de l'imatinib : biodisponibilité importante, métabolisme hépatique intense et élimination par voie digestive.

Dans les trois cas, on note une variabilité de la réponse et surtout **une importante variabilité pharmacocinétique**. Enfin, indépendamment de l'obésité, les schémas posologiques des trois molécules sont exprimés en doses fixes et non en doses pondérales.

Sur le plan des caractéristiques physico-chimiques, **les trois molécules montrent des propriétés très différentes à propos de leur caractère lipophile** et comme en témoignent leurs coefficients de partage octanol/eau respectifs :

- La metformine, totalement ionisée au pH physiologique, est une molécule hydrophile : $\log P = -1,3$
- La morphine, en grande partie ionisée au pH physiologique, est une molécule faiblement lipophile : $\log P = 0,89$
- L'imatinib est considérée comme une molécule lipophile : $\log P = 3,5$.

Dans le cas de la pharmacocinétique chez le sujet obèse, les tentatives d'associer un descripteur de poids à la lipophilie de la molécule se sont avérées plutôt décevantes. Pour la clairance, le choix du descripteur est indépendant de la lipophilie ; dans le cas du volume de

distribution, il semble que des relations puissent-être établies : pour les molécules hydrophiles, le LBW semble être le meilleur descripteur pour le Vd. Pour les molécules lipophiles, les résultats sont plutôt en faveur du poids total.

Quoi qu'il en soit, dans un logistique descriptive et de comparaison, il nous a semblé intéressant d'étudier trois molécules de lipophilie très différente ; hydrophile, faiblement lipophile et lipophile.

Sur un plan pratique, les modalités de prélèvements étaient différentes selon les molécules étudiées. Pour l'imatinib et la metformine, les prélèvements ont pu être réalisés chez des patients hospitalisés ou suivis en hôpital de jour dans le cadre d'un suivi pharmacologique « standard ». Ce programme a permis d'inclure des patients obèses et non-obèses avec une grande amplitude de poids. Dans le cas de la morphine, l'analyse a été réalisée dans le cadre de l'essai OBEMO avec une qualification de recherche biomédicale, et donc des critères d'inclusions beaucoup moins larges. Il s'agissait d'une étude chez des volontaires sains, tous obèses et candidats à une intervention de chirurgie bariatrique.

Pour les trois molécules, les manuscrits publiés ou soumis à publications sont inclus. Un paragraphe introductif a été rédigé pour chaque molécule afin de présenter l'état des connaissances sur la pharmacocinétique chez le sujet obèse. Des éléments complémentaires à la discussion de chaque manuscrit ont été également inclus, ainsi que certaines figures supplémentaires.

ETUDE N°1

Bardin C, Nobecourt E, Larger E, Chast F, Treluyer JM, Urien S.

Population pharmacokinetics of metformin in obese and non-obese patients with type 2 diabetes mellitus.

***Eur J Clin Pharmacol* 2012 ; 68(6): 961-8. Epub 2012 Jan 25**

2.1. Contexte : metformine et obésité

Paradoxalement, la metformine qui est couramment utilisée chez les patients diabétiques de type 2, en majorité en surpoids ou obèses, n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacocinétique spécifique dans l'obésité incluant une évaluation de la variable poids.

Concernant la recherche ou l'analyse des covariables de type descripteur de poids, une seule étude a été réalisée en utilisant la pharmacocinétique de population [Hong 2008]. Les autres études ont utilisé des méthodes par analyse multivariée.

L'étude de Sambol [1995] a été réalisée chez 36 patients incluant des jeunes et patients âgés, insuffisants rénaux ou non, avec un poids normal et une dose unique de 850 mg de metformine. L'analyse multivariée montre à la fois que l'âge et la clairance de la créatinine normalisée par la surface corporelle sont deux covariables significatives. L'âge induit une diminution de 37% de la clairance de la créatinine et l'insuffisance rénale une diminution de 77%. Il faut rappeler que c'est la fonction rénale dans sa globalité (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) qui est en lien avec l'élimination de la metformine et celle-ci ne peut-être évaluée correctement par la seule clairance de la créatinine. Ces résultats justifient une posologie réduite de metformine de 1/3 (en initiation de traitement ou pour la dose maximale) chez le patient âgé ou dans l'insuffisance rénale légère stable. Les auteurs indiquent que la metformine ne devrait pas être utilisée en cas d'insuffisance rénale sévère ou modérée.

Les mêmes auteurs ont réalisé une étude chez 18 patients diabétiques (n=9) et non diabétiques (n=9) avec une fonction rénale normale et un poids moyen de 97 kg mais sans précision de la distribution des poids. La comparaison des deux groupes ne montre aucune différence dans la pharmacocinétique de la metformine pour la variable « maladie diabétique » et le sexe. La cinétique reste également inchangée entre une dose unique et des doses répétées. L'étude par ailleurs confirme un effet dose avec une perte de linéarité [Sambol 1996].

Dans une étude chez des patients diabétiques âgés de 70 à 88 ans, Lalau et al. [1990] avaient également confirmé le rationnel de l'adaptation posologique de metformine en fonction de la clairance de la créatinine en comparant les concentrations plasmatiques de metformine de patients insuffisants rénaux ou non.

L'étude de Hong et al [2008] est la seule étude de pharmacocinétique de population réalisée chez 12 patients diabétiques. Elle utilise un modèle monocompartimental.

Les paramètres estimés du modèle final k_a , V/F et CL/F étaient de 2,15 h⁻¹, 648 L et 79 L/h. Parmi les 3 covariables testées (âge, poids total et clairance de la créatinine) sur la clairance et le volume de distribution de la metformine, seule la clairance de la créatinine a montré une corrélation significative avec la clairance de la metformine. L'intégration de la clairance de la créatinine permet une diminution de la variabilité inter-individuelle de la clairance de la metformine de 31 à 23%.

Enfin dans le cadre d'une étude de bioéquivalence concernant une association à doses fixe de metformine et de pioglitazone, l'effet du poids, du sexe et de l'origine ethnique sur l'exposition systémique de la metformine ont été étudiés. L'étude réalisée sur 123 jeunes volontaires sains non obèses n'a montré aucune influence du poids, du sexe et de l'origine ethnique. Les auteurs indiquent qu'un ajustement des doses en fonction du poids ne semble pas nécessaire dans le cadre de cette association. Les recommandations et les conclusions quant à l'effet de ces covariables restent néanmoins limitées puisque la cohorte ne comprenait pas de sujets obèses (poids moyen de 73 ± 14 kg) [Karim 2007].

Au-delà de la metformine, il est intéressant de connaître l'impact de l'obésité sur les antidiabétiques en général. Si l'insuline a fait l'objet d'études spécifiques chez le patient obèse, on constate un nombre assez restreint d'études pour les antidiabétiques oraux.

Sans le cas d'un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride, une étude pharmacocinétique a comparé un groupe de patients non obèses et un groupe avec une obésité morbide. Les paramètres pharmacocinétiques du glimépiride n'ont pas montré de différences significatives entre les deux groupes [Shukla 2004]. L'impact de l'obésité a été étudié pour le glyburide, un sulfamide non disponible en France. Les résultats montrent une corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques et le poids, et de meilleures performances de IBW que le poids total pour normaliser les paramètres cinétiques [Jaber 1993] Une étude a comparé la pharmacocinétique du glipizide dans un groupe de patients obèses et non-obèses. Les résultats montrent une absence de différence significative entre les deux groupes [Jaber 1996].

D'autres études pharmacocinétiques sont effectivement réalisées chez des patients diabétiques obèses mais sans groupes contrôle ce qui limite l'évaluation de l'impact de l'obésité. L'exemple de la sitagliptine peut-être ainsi être cité [Herman 2006].

2.2. Résultats : article n°1

Population pharmacokinetics of metformin in obese and non-obese patients with type 2 diabetes mellitus

Christophe Bardin · Estelle Nobecourt ·
Etienne Larger · François Chast · Jean-Marc Treluyer ·
Saik Urien

Received: 14 June 2011 / Accepted: 28 December 2011 / Published online: 25 January 2012
© Springer-Verlag 2012

Abstract

Purpose The objective of this study was to develop a population pharmacokinetic model and investigate the effect of several demographic covariates on metformin pharmacokinetics in patients with type 2 diabetes mellitus, over a wide range of weights.

Methods A total of 105 patients received different metformin regimens, and pharmacokinetic sampling included a minimum of two concentrations per patient. Plasma determination of metformin was assayed by high performance liquid chromatography. Population pharmacokinetics was modelled using a nonlinear mixed effects model program (Monolix version 3.1 s).

Results An open one-compartment model adequately described metformin data. Lean body weight was a better size descriptor than actual body weight or ideal body weight for clearance (CL/F) and volume (V/F) parameters. CL/F was negatively related to age and serum creatinine (SCr). The estimation of specific coefficients for these effects gave better results than the

use of renal function descriptors (Cockcroft or MDRD). A dose effect in the relative bioavailability was demonstrated.

Conclusion The pharmacokinetics of metformin was influenced by lean body weight on an allometric basis and was related to markers of renal function, age, and serum creatinine in this population of 105 patients.

Keywords Metformin · Population pharmacokinetics · Obese patient · Size descriptors · Diabetology

Introduction

Metformin hydrochloride alone or in combination is the first line therapy for the management of type 2 diabetes mellitus. Metformin is an insulin-sensitizing agent, which is effective in combination with sulfonylureas, insulin, thiazolidinediones, and incretin mimetics [1].

Obesity is a worldwide problem with major health consequences, especially in patients with diabetes mellitus. However, little is known about the influence of obesity on the drug exposure profile, resulting in few clear dosing guidelines for the obese. Physiologic changes in obesity can alter both the volume of distribution and clearance of many drugs. Drug distribution into tissues is affected by body composition, regional blood flow, and drug lipophilicity [2, 3]. Obesity increases both fat and lean masses; however, the percentage of fat tissue increases more than does the lean mass, affecting the apparent volume of distribution of drugs according to their lipid solubility. Nevertheless, predictability based on lipid solubility is difficult, and selection of the optimum size descriptor for dose calculation is drug-specific and must be founded on specific prospective studies [3, 4]. The current dosing of metformin was determined empirically. Garber et al. [5] demonstrated that the

C. Bardin (✉) · F. Chast
Pharmacy-Pharmacology-Toxicology Department, Hôtel-Dieu,
AP-HP,
1, Place du Parvis Notre-Dame,
75181 Paris Cédex 04, France
e-mail: christophe.bardin@htd.aphp.fr

E. Nobecourt · E. Larger
Diabetology Department, Hôtel-Dieu, AP-HP,
Paris, France

J.-M. Treluyer · S. Urien
CIC-0901 Inserm Necker-Cochin, AP-HP,
Paris, France

J.-M. Treluyer · S. Urien
EA-3620, Université Paris Descartes,
Paris, France

antihyperglycemic activity of metformin was generally dose-dependent. Individualization of the dosage of metformin based on pharmacokinetic variability has also recently been suggested [6]. Nevertheless, few studies have been done to identify patient characteristics that could influence metformin pharmacokinetics. Regarding obese patients with type 2 diabetes mellitus, it is necessary to have information about size descriptors in these patients to optimize drug safety and to insure optimal dosage of metformin.

The objectives of this study were to develop a population pharmacokinetic model for metformin in patients with type 2 diabetes mellitus over a wide range of body weights and to evaluate more specifically different size descriptors.

Methods

Study design

Adult patients with type 2 diabetes mellitus were hospitalized in the diabetology unit for teaching purposes and received metformin hydrochloride (Glucophage® or generic drugs) or metformin embonate (Stagid®) orally for at least 1 month so they were at pharmacokinetic steady state. Metformin was prescribed either alone or combined with oral antidiabetes drugs and/or insulin. Dosage regimens ranged from 500 to 3,000 mg/day (1,000 mg/8 h) according to biological and clinical settings. None of the patients showed recent alteration of renal function, so they could also be considered to be in a steady state concerning renal function. Obese and nonobese patients were included to evaluate a wide range of body size descriptors. Ethics committee approval and patient consent are not compulsory in France in order to use therapeutic drug monitoring data, and thus they were not collected.

Two or three blood samples per patient were drawn, including morning trough levels just before intake and 1, 2.5, 4, or 6 h after drug intake. Precise time elapsed between administration and sampling time, dosage regimen, age, body weight (BW), height (HT), and serum creatinine levels were recorded. Whole blood was collected in heparinized tubes and centrifuged within 30 min at $4,000\times g$ for 15 min. Plasma was transferred into glass tubes and stored at -20°C until analysis. Regarding size descriptors, body mass index (BMI), ideal body weight (IBW), and lean body weight (LBW) were calculated using the following equations:

$$\text{BMI} = \text{BW}/(\text{HT}^2/100)$$

$$\text{IBW} = 45.4 + 0.89 \times (\text{HT} - 152.4) + 4.5(\text{if male}) [7]$$

$$\text{LBW} = 9279 \times \text{BW}/[6680 + (216 \times \text{BMI})] \text{for females} [8]$$

$$\text{LBW} = 9279 \times \text{BW}/[8780 + (244 \times \text{BMI})] \text{for males} [8],$$

where BW is body weight (in kg) and HT is height (in cm).

Creatinine clearance (CL_{CR}) was predicted with the Cockcroft equation:

$$\text{BW} \times (140 - \text{age}/\text{SC}_{\text{R}}) \times 1.04 \text{ if female}$$

$$\times 1.23 \text{ if male} (\text{SC}_{\text{R}}, \text{serum creatinine } \mu\text{mol/L}).$$

CL_{CR} was standardized to 70 kg and calculated as $\text{CL}_{\text{CR}} \times 70/\text{BW}$.

Glomerular filtration rate normalized for body surface area was estimated with the MDRD equation:

$$\text{MDRD} = 186 \times \text{SC}_{\text{R}}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203}$$

$$\times 0.742 \text{ if female} (\text{SC}_{\text{R}}, \text{serum creatinine mg/dL}).$$

Metformin dosage was expressed in metformin base from embonate or hydrochloride salts.

Bioassay

Concentrations of metformin base in plasma were determined using a modified version of a validated high-pressure liquid chromatography (HPLC) assay with UV absorbance as initially described by Amini et al. [9]. Liquid-liquid extraction of metformin was performed as follows: 200 μL of plasma sample was buffered by adding 200 μL of sodium hydroxide 8 M and spiked with 40 μL phenylbiguanide (internal standard). Then 2.6 mL of a mixture of 1-butanol/n-hexane 50/50 was added, and the mixture was shaken for 2 min. After being centrifuged, 200 μL of acetic acid 1% was added to the upper organic layer. Mixture was vortex-mixed and centrifuged. The upper organic layer was discarded, and 50 μL of the aqueous layer was then injected onto a Spherisorb® S5W column (250 \times 4.6 mm ID, 5 μm) maintained at 30°C . Flow rate was set at 1 mL/min, and compounds were detected at 234 nm on a Dyonex Ultimate 3000 variable-wavelength detector. Retention times for metformin and phenylbiguanide were 7.0 and 5.8 min, respectively. Lower limit of quantification was 15 ng/mL. Based on quality control samples, intraday and between-day precision and accuracy were less than 10% over the entire range of quantification. The mean absolute recoveries for metformin and internal standard were 94 and 91%, respectively.

Population pharmacokinetic modelling

Data were analyzed using the nonlinear mixed effect modelling software program Monolix version 3.1 s [10] (<http://wfn.software.monolix.org>). Parameters were estimated by computing the maximum likelihood estimator of the parameters without any approximation of the model (no linearization) using the stochastic approximation expectation maximization (SAEM) algorithm combined with a MCMC (Markov Chain

Monte Carlo) procedure. The number of MCMC chains was fixed to 10 for all estimations. A constant error model was used to describe the residual variability, and the between-subject variabilities (BSV) were ascribed to an exponential error model. Parameter shrinkage was calculated as $[1 - sd(\eta)/\omega]$, where $sd(\eta)$ and ω are the standard deviation of individual η parameters and the population model estimate of the BSV, respectively. The likelihood ratio test (LRT) including the log-likelihood, the Akaike information criterion (AIC), and the Bayesian information criterion (BIC) were used to test different hypotheses regarding the final model, covariate effect on pharmacokinetic parameter(s), residual variability model (proportional versus proportional plus additive error model), and structure of the variance-covariance matrix for the BSV parameters. The normalized prediction distribution error (NPDE) metrics and the visual predictive check (VPC) were used as the main diagnostic tools to evaluate the final model. The mean (m) and variance (v) of the NPDE must be 0 and 1, respectively, with a normal distribution. Diagnostic graphics and other statistics were obtained using the R program [11].

Results

From the 105 patients investigated, 317 time-plasma concentrations were available for analysis. Patient characteristics are summarized in Table 1. Distribution of BW and BMI among the 105 patients is depicted in Fig. 1.

An open one-compartment model adequately described metformin data. BSV was estimated for all structural parameters with a significant covariance term between the clearance (CL/F) and central volume of distribution (Vc/F). Residual variability was described by a constant error model. At this step, CL/F was 27.5 L/h [relative standard error (rse) 6%], and the corresponding BSV was 0.53 (rse 7%).

No covariate effect was observed on the absorption rate constant (k_a). The main covariate effects were size effects, BW, LBW, and IBW. Finally LBW was the best size descriptor

Table 1 Characteristics of the 105 patients (66 males, 39 females)

| Characteristic | Mean | Median | Range |
|--------------------------------------|-------|--------|------------|
| Age (years) | 62.3 | 62.0 | 34–87 |
| Height (cm) | 167 | 169 | 145–190 |
| Body weight (kg) | 89.2 | 85.9 | 49–149 |
| Lean body weight (kg) | 57.0 | 57.2 | 31.8–86.5 |
| Ideal body weight (kg) | 61.5 | 63.8 | 38.8–83.4 |
| Body mass index (kg/m ²) | 31.87 | 30.5 | 20.5–51 |
| Serum creatinine (μM) | 89 | 79 | 44–184 |
| CL _{CR} (mL/min) | 102.8 | 103.3 | 32.5–226.8 |
| MDRD (mL/min/1.73 m ²) | 82.9 | 88.8 | 25.5–151.3 |

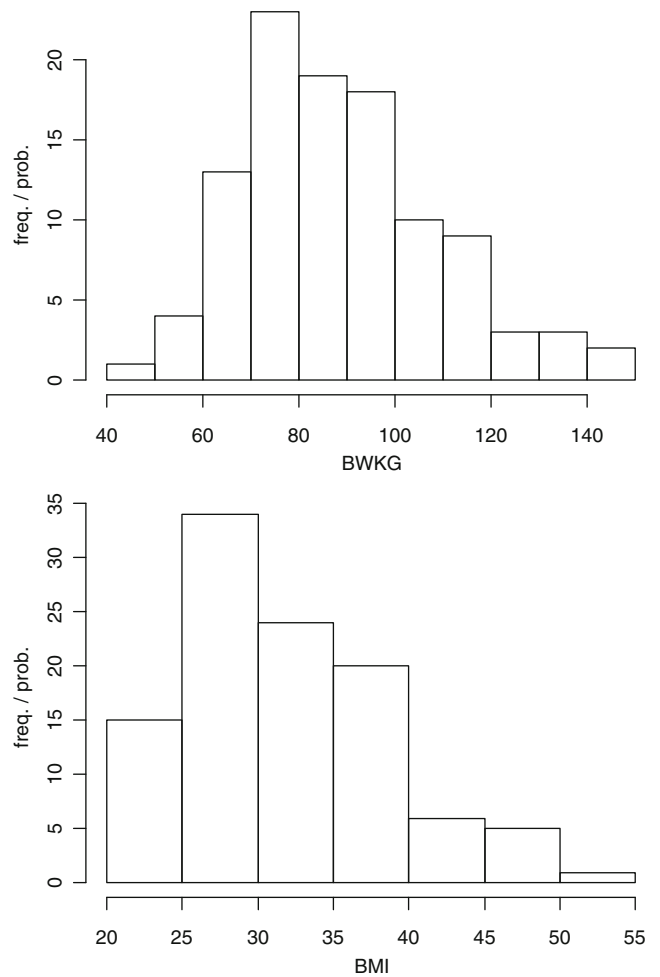


Fig. 1 Distribution of body weight in kg (BWKG) and body mass index (BMI) among the 105 patients

for clearance and volume parameters. Table 2 summarizes the model building steps for these size effects. The pharmacokinetic parameters were allometrically normalized for LBW to a 60 kg individual as follows:

$$P_i = P_{\text{TYPICAL}} \times (LBW_i/60)^{PWR}$$

where i denotes the i th individual. The PWR exponents were 3/4 and 1 for the clearance and volume terms, respectively. Inclusion of LBW covariate decreased the BIC criterion by 9 units and improved the predictive performance of the model.

As summarized in Table 2, CL/F was also negatively related to age and serum creatinine (SCr). Also the relative bioavailability was influenced by the given dose as follows, $F_{REL} = 1 \times (\text{dose}/780)^{-0.26}$.

The final population model included LBW as covariate on metformin volume; LBW, age, and SCr as covariates on metformin clearance; and a dose effect on F_{REL} . The effects of these covariates decreased the BIC criterion by 48 units and significantly improved the predictive performance of the model (Fig. 2). The linear function of CL/F versus

Table 2 Pharmacokinetic model building—effect of covariates

| Model | Relationship(s) | AIC/BIC |
|---|---|---------|
| 0: No covariate | NA | 320/347 |
| 1: BW on CL/F, V/F | CL/F= $\theta \times (BW/70)^{0.75}$ V/F= $\theta \times (BW/70)^1$ | 318/345 |
| 2: IBW on CL/F, V/F | CL/F= $\theta \times (IBW/70)^{0.75}$ V/F= $\theta \times (IBW/70)^1$ | 312/339 |
| 3: LBW on CL/F, V/F | CL/F= $\theta \times (LBW/60)^{0.75}$ V/F= $\theta \times (LBW/60)^1$ | 311/338 |
| 4: (3) plus age on CL/F | CL/F= $\theta \times (LBW/60)^{0.75} \times (Age/60)^\beta$ | 286/315 |
| 5: (3) plus SCr on CL/F | CL/F= $\theta \times (LBW/60)^{0.75} \times (SCr/90)^\beta$ | 302/331 |
| 6: (3) plus CL _{CR,70} /BW on CL/F | CL/F= $\theta \times (LBW/60)^{0.75} \times (CL_{CR,70}/BW)^\beta$ | 290/319 |
| 7: (3) plus MDRD index on CL/F | CL/F= $\theta \times (LBW/60)^{0.75} \times (MDRD/90)^\beta$ | 299/328 |
| 8: (3) plus age and SCr on CL/F | CL/F= $\theta \times (LBW/60)^{0.75} \times (SCr/90)^{\beta_1} \times (age/60)^{\beta_2}$ | 275/307 |
| 9: (8) plus dose effect on F _{REL} | F _{REL} = $1 \times (dose/780)^{\beta_3}$ | 273/299 |

AIC and BIC Akaike and Bayesian information criteria,

BW body weight in kg, IBW ideal body weight, LBW lean body weight, SCr serum creatinine, CL_{CR}/BW predicted creatinine clearance per kg, θ typical value of parameter, β influential covariate parameter, F_{REL} relative bioavailability

LBM [(LBM/60)¹] as described by McLeay et al. [12] did not improve the model, i.e., the AIC/BIC criteria (273/299) were similar. An alternative model described by Mould et al. [13] was also investigated. In this model, CL is thought to be separated into non-renal and renal components, as

$$CL/F = (CL_{NR, std} + CL_{R, std} \cdot RF) \cdot (BW/70)^{0.75},$$

where RF is a parameter estimating the renal function relative to a standard CL_{R, std} of 70 mL/min. Although all the population parameters were well estimated, the AIC/BIC increased to 333/357, so this model was not retained. Also, the use of LBW in this formula did not improve the fit (AIC/BIC 369/390).

Thus, regarding V/F and CL/F, the final model was as follows:

$$V/F(L) = 558 * (LBW/60)^{0.75}$$

$$CL/F(L/h) = 56 * (LBW/60)^{0.75} * (Age/60)^{-1.17} * (SCr/90)^{-0.28}$$

Table 3 summarizes the final population pharmacokinetic estimates. Inclusion of these covariates decreased BSV on metformin clearance from 0.55 to 0.39 (rse 4%). Most of the parameters were well estimated with low relative standard errors. The empirical Bayesian estimate shrinkages were generally low, except for ka.

As shown in Fig. 3, the NPDE values are randomly distributed in time and concentration. The mean and variance

Fig. 2 Observed metformin concentrations (in mg/L) and population predicted concentrations. Improvement of the predictive performance from the covariate-free model (left) to the final model including the effects of LBW, age, SCr, and dose effect (right). Black solid line is the identity line, red line actual regression line, blue curve spline function

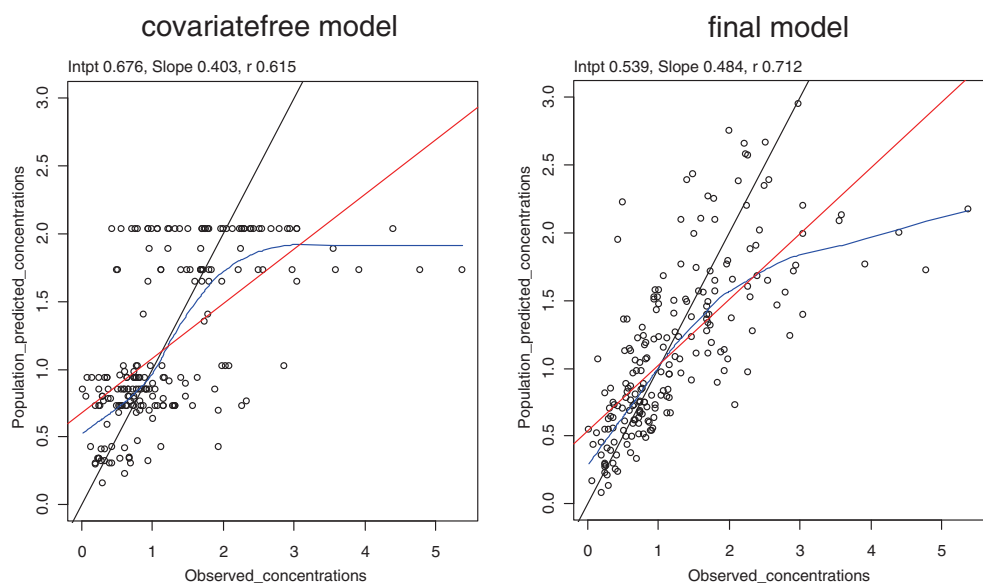


Table 3 Parameter estimates of the final metformin population model in 105 diabetic obese and non-obese patients. Parameters are standardized to a patient of 60 kg lean body weight according to allometric scaling

| Parameter | Covariate effect | Estimate (%rse) [<i>p</i> value] ^a | η (%rse) [shrinkage] correlations, r(η, η) |
|-----------------------|-----------------------------|--|--|
| CL/F (L/h/60 kg LBW) | Typical value | 55.8 (6) | 0.39 (4) [0.19] |
| | (LBW/60) ^{3/4} | 0.75 (NA) [<i>p</i> <0.001] | r(η _{CL} , η _V)=0.88 |
| | (Age/60) ^{-1.17} | -1.17 (14) [<i>p</i> <0.0001] | |
| | (SCr/90) ^{-0.28} | -0.28 (29) [<i>p</i> <0.01] | |
| V/F (L/60 kg LBW) | (LBW/60) ¹ | 558 (22) | 0.71 (5) [0.14] |
| ka (h ⁻¹) | NA | 0.51 (36) | NA |
| σ, additive (mg/L) | NA | 0.21 (12) | NA |
| F _{REL} | (Dose/780) ^{-0.23} | 1 (for a 780 mg dose) 0.23 (49) | NA |

%rse Percent relative standard error, η between-subject variability, σ residual variability, CL/F elimination clearance, V/F central volume of distribution, ka absorption rate constant, F_{REL} relative bioavailability, subscript “60” indicates the parameter estimates are standardized to a 60 kg lean body weight

^a *p* value of the likelihood ratio test, no covariate (H0) vs. inclusion of this covariate (H1) in the model

of these metrics must be 0 and 1, respectively, with a normal distribution: m=-0.007 (*p*=0.923), v=1.04 (*p*=0.676), and Shapiro-Wilk test normality test, *p*=0.373. All the criteria were fulfilled. The results of the visual predictive check

(VPC), based upon 200 simulations of the final model, are depicted in Fig. 4. Because patients did not receive the same dosage, observed and predicted concentrations were normalized to 663 mg every 8 h or 780 mg every

Fig. 3 Diagnostic plots for the final population pharmacokinetic model—normalized prediction distribution error (NPDE) metrics. Normal quantile-quantile plot for NPDE (top left), distribution (top right), and NPDE metrics versus time (bottom left) or versus predictive (bottom right). The mean (m) and variance (v) of these metrics must be 0 and 1, respectively, with a normal distribution: m=-0.007 (*p*=0.923), v=1.04 (*p*=0.676), and Shapiro-Wilk test normality test, *p*=0.373

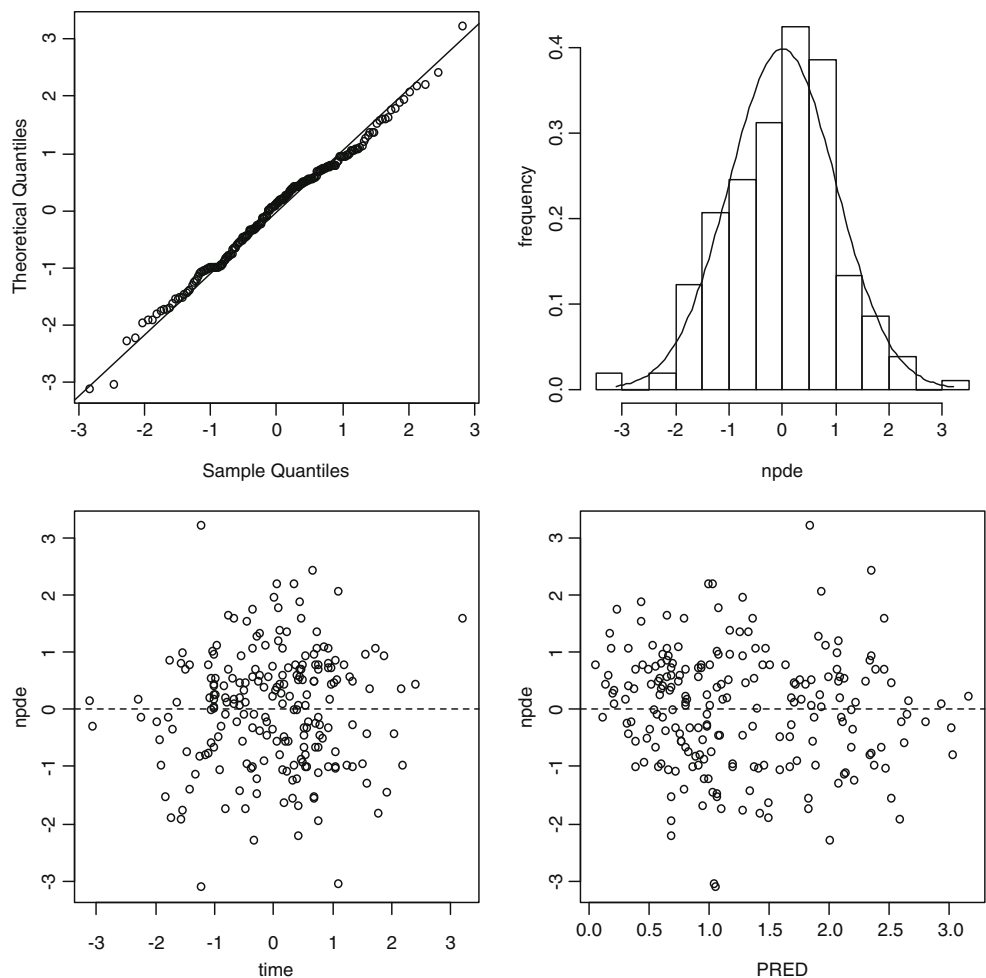
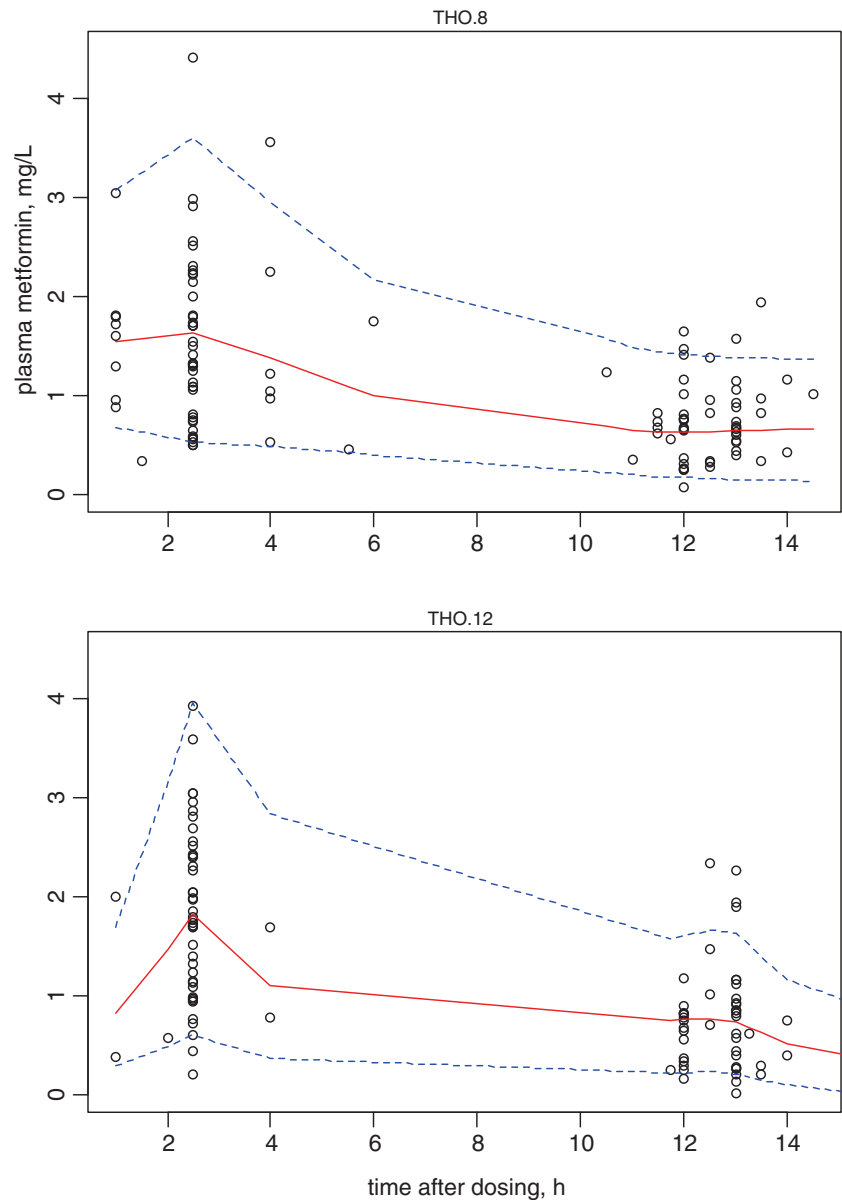


Fig. 4 Metformin concentration versus time—visual predictive checks for the final population model. The *solid* and *dashed* lines denote the median and 5th and 95th percentiles of 200 Monte Carlo simulated concentrations from the final model. *Top* Administration every 8 h (THO8), dose normalized to 663 mg. *Bottom* Administration every 12 h, dose normalized to 780 mg (THO12)



12 h. For all groups, the observed concentrations were centered about the model-predicted median, and the proportion of observations out of the model-predicted 5th and 95th percentile curves was not significantly different from 10%.

Discussion

The pharmacokinetics of plasma metformin in patients with type 2 diabetes mellitus was satisfactorily described by an open one-compartmental model with linear elimination. The metformin CL/F estimate, 56 L/h/60 kg LBW was slightly higher than previously reported estimates in adult patients, 26.5–42.4 L/h [6, 14–17]. Hong et al. reported a higher metformin CL/F, 79.2 L/h [18].

In these patients, representing a wide range of BW and BMI values, the effect of size descriptors on pharmacokinetic parameters could be accurately evaluated. The best descriptor was LBW for volume, very close to IBW, as expected from the hydrophilic nature of metformin, which is completely ionized at plasma pH under physiological conditions [19]. LBW was estimated using the LBW equation from Janmahasatian [8]. One key advantage of this LBW equation is that the estimate never declines as BW increases, and this appears to be the more appropriate method of calculating LBW in obese and nonobese individuals [8, 20]. Indeed, the BW was a poor size descriptor because it included a great proportion of fat mass, in which metformin is not expected to distribute. Pharmacokinetic studies in obesity show that the behavior of molecules with weak or moderate lipophilicity is generally rather unpredictable, as

these drugs are distributed mainly in lean tissues. The dosage of these drugs should be based on other body size indexes that exclude the excess of fat mass, for example, LBW or the ideal body weight (IBW). However, some of these drugs (e.g., antibacterials and some anticancer drugs) are partly distributed in adipose tissues, and their dosage is based on IBW plus a percentage of the excess body weight as a correction factor [3, 21, 22]. IBW and LBW have often been considered as the best descriptors for weak lipophilic drugs. In our study, IBW and LBW are the most relevant size descriptors for volume with only one point different on AIC and BIC. As a dosing scalar, IBW is not an optimum metric and was developed initially for purposes unrelated to pharmacokinetics. LBW is a potentially useful predictor of the pharmacokinetic behavior of drugs that are highly water soluble [8, 20, 23] and was the best size descriptor in our model.

In the case of a chronic dosing regimen, CL/F is the main pharmacokinetic parameter. Different renal function descriptors were tested as covariates on CL/F [e.g., SCr, CL_{CR}/BW (CL_{CR} normalized for weight), and MDRD index]. CL_{CR} was normalized for weight to remove the effect of body size from the predicted creatinine clearance, thereby separating renal function from body size effects on the clearance of metformin [13, 20]. Finally, combining different size and renal function descriptors gave better results than the use of each covariate taken alone, and the best model for CL/F included age, SCr, and LBW as covariates. The design of the study did not allow us to distinguish different allometric exponents for this LBW effect. The 0.75 allometric exponent was ultimately retained on the basis of a very small difference in the criterion values. The effects of age and SCr on CL/F are related to the renal metformin elimination as previously reported [24]. The estimation of specific coefficients for these effects gave better results than the use of renal function descriptors, i.e., CL_{CR}/BW or MDRD index. Regarding the renal function, our results are consistent with earlier studies. In a study by Tucker et al. [16], a correlation was found between renal clearance of metformin and creatinine or creatinine clearance. Thus adjusting dosage to renal function could be satisfactory even in elderly patients [25]. However, most of these studies did not include a large number of obese patients. LBW was the best size descriptor for metformin CL/F, which seems plausible as the major drug clearing organ, kidney for metformin, is associated with LBW.

There was a great between-subject variability in metformin pharmacokinetics, which was probably related to bioavailability issues. Metformin has an absolute oral bioavailability of 40–60%, and absorption is estimated to be complete within 6 h of administration with an active and saturable absorption process [16, 26]. Our results confirmed a “dose effect” in the relative bioavailability: $F_{REL}=1$ for a 780 mg dose (expressed in metformin base) and $F_{REL}=1.17$ for a

390 mg dose (+17%) [27]. It has also been suggested that genetic factors might contribute to the variability in metformin pharmacokinetics because the organic cation transporter OCT1 variants are associated with increased renal elimination of metformin [28].

In conclusion, in a large population of obese patients with type 2 diabetes mellitus, metformin apparent clearance and volume of distribution were influenced by the lean body weight on an allometric basis, and clearance was also related to markers of renal function: age and serum creatinine. Relative bioavailability was influenced by dose. The model developed here suggests a dose individualization using these covariates. These results should contribute to define dosage guidelines in diabetic obese patients.

References

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al (2009) Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 32:193–203
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ (2010) Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in human. *Clin Pharmacokinet* 49:71–87
- Cheymol G (2000) Effects of obesity on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 39:215–231
- Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RHJ et al (2010) Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol* 25:4707–4713
- Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL (1997) Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo controlled, dose response trial. *Am J Med* 103:491–497
- Graham GG, Punt J, Arora M et al (2011) Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 50:81–98
- Devine D (1974) Case study number 25 gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 8:650–655
- Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S et al (2005) Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 44:1051–1065
- Amini H, Ahmadiani A, Gazerani P (2005) Determination of metformin in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chrom B* 824:319–322
- Kuhn E, Lavielle M (2005) Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Comput Stat Data Anal* 49:1020–1030
- R Development Core Team (2009) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna
- McLeay S, Morrish G, Kirkpatrick C et al (2009) Encouraging the move towards predictive population models for the obese using propofol as a motivating example. *Pharm Res* 26:1626–1634
- Mould D, Holford N, Schellens J et al (2002) Population pharmacokinetic and adverse event analysis of topotecan in patients with solid tumors. *Clin Pharmacol Ther* 71:334–348
- Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M et al (1978) Disposition of metformin (N, N-dimethylbiguanide) in man. *Clin Pharmacol Ther* 24:683–693
- Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Penttillä A (1979) Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol* 16:195–202

16. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, Connor H, Ward JD, Woods HF (1981) Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 12:235–246
17. Scheen AJ (1996) Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 30:359–371
18. Hong Y, Rohatagi S, Habtemariam B, Walker J, Schwartz SL, Mager DE (2008) Population exposure-response modeling of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 48:696–707
19. Schäfer G (1983) Biguanides: a review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diab Metab* 9:148–163
20. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM, Green B (2007) Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther* 82:505–508
21. Erstadt BL (2004) Dosing of medications in morbidly obese patients in intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 30:18–32
22. Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS (1995) Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother* 39:545–548
23. Green B, Duffull SB (2004) What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 58:119–133
24. Sambol NC, Chiang J, Lin ET et al (1995) Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol* 35:1094–1102
25. Lalau JD, Vermersch A, Hary L, Andrejak M, Isnard F, Quichaud J (1990) Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 28:329–332
26. Karim A, Slater M, Bradford D et al (2007) Oral antidiabetic drugs: bioavailability assessment of fixed-dose combination tablets of pioglitazone and metformin. Effect of body weight, gender, and race on systematic exposures of each drug. *J Clin Pharmacol* 47:37–47
27. Sambol NC, Brookes LG, Chiang J et al (1996) Food intake and dosage level, but not tablet vs solution dosage form, affect the absorption of metformin HCl in man. *Br J Clin Pharmacol* 42:510–512
28. Tzvetkov MV, Vormfelde SV, Balen B et al (2009) The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and OCT3 on the renal clearance of metformin. *Clin Pharmacol Ther* 86:299–306

2.3. Résultats: figures complémentaires à l'étude publiée (Eur J Clin Pharmacol)

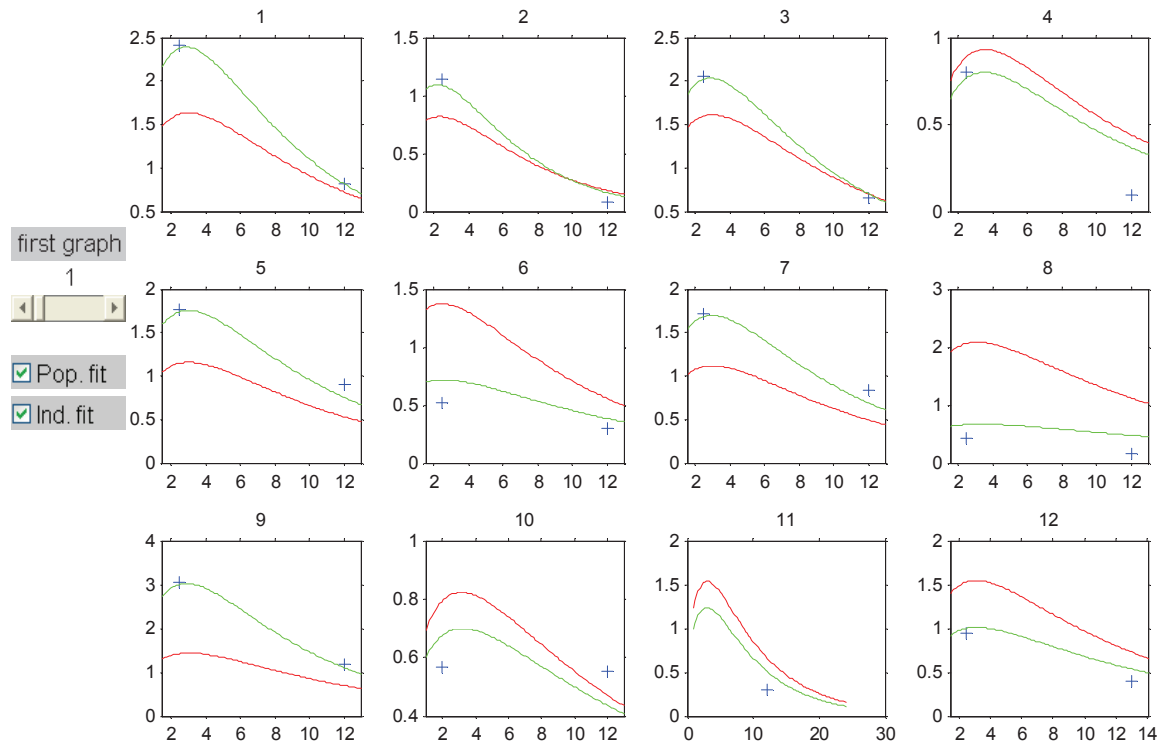


Figure 19. Concentrations plasmatiques de metformine (mg/L) en fonction du temps (h) : extrait (n=12) des prédictions individuelles bayésiennes (en vert) et des prédictions de population (en rouge)

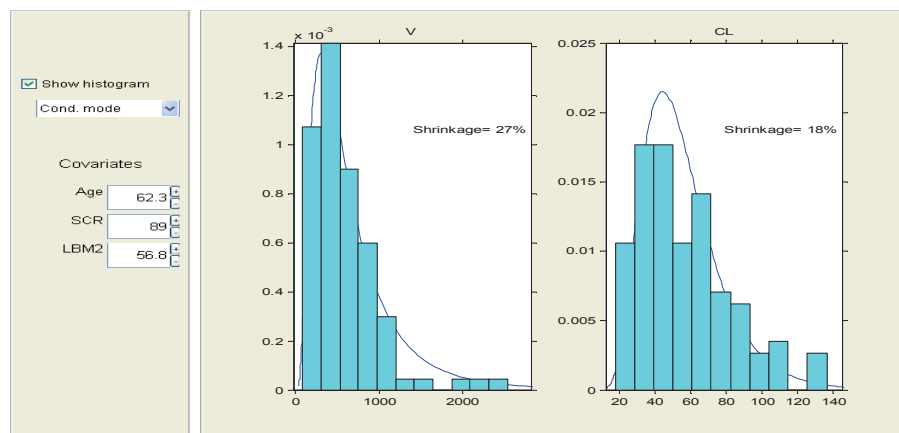


Figure 20. Estimation du « shrinkage » pour le Vd/F et CL/F. Les valeurs inférieures à 30% sont considérées comme satisfaisantes

Total number of subjects: 105
Average number of doses per subject: 1
Total/Average/Min/Max numbers of observations: 212 2.02 1 3

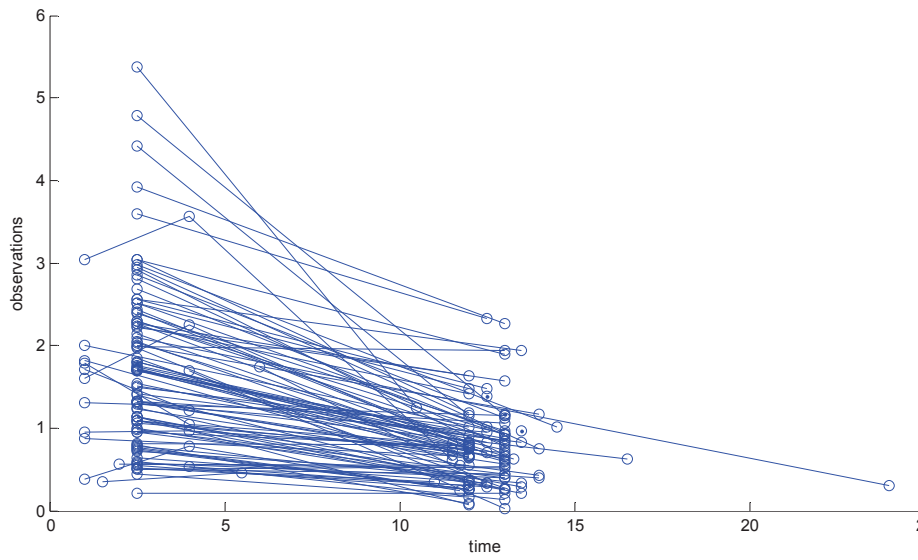


Figure 21. Modèle metformine : courbes individuelles de concentrations plasmatiques en fonction du temps (figures « spaghettis »)

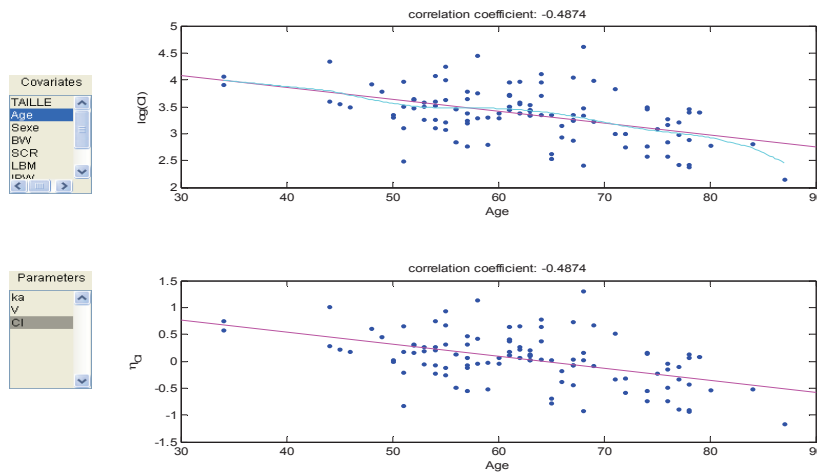


Figure 22. Modèle metformine, exemple de corrélation : CL/F en fonction de l'âge

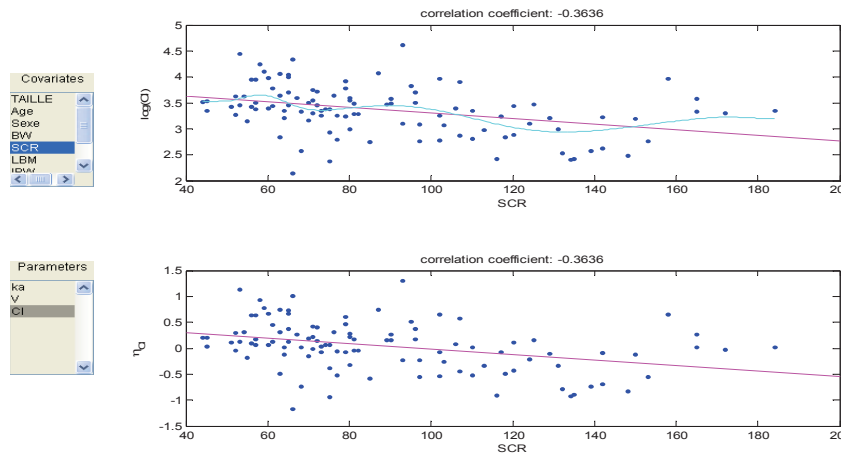


Figure 23. Modèle metformine, exemple de corrélation : CL/F en fonction de la créatinine sérique (SCR)

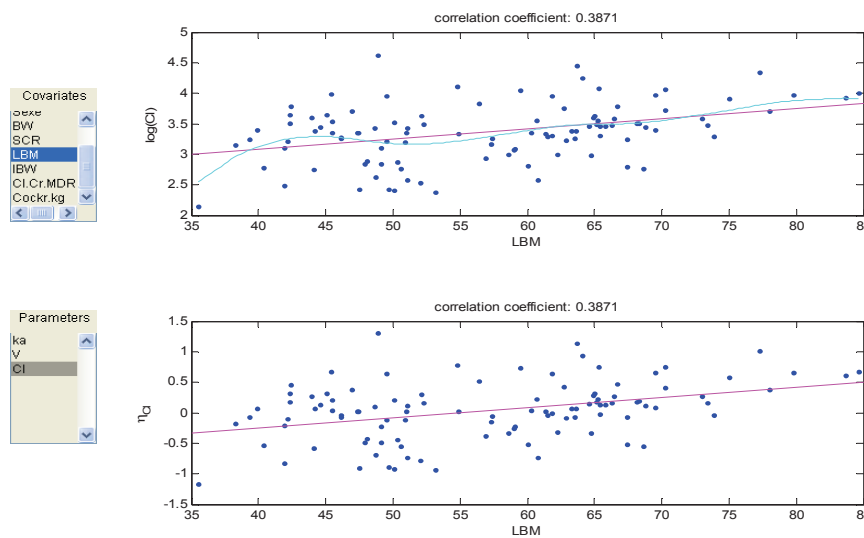
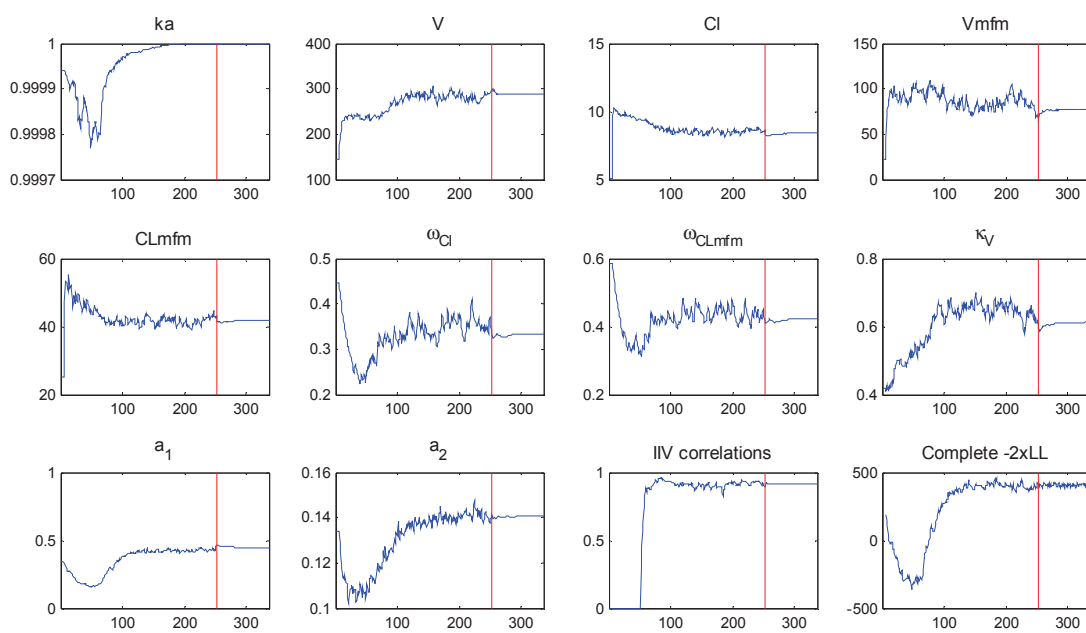


Figure 24. Modèle metformine, exemple de corrélation : CL/F en fonction de LBW



**Figure 25. Modèle final metformine : convergences des algorithmes SAEM dans Monolix®
(Stochastic Approximation Expectation Maximisation)**

2.4. Eléments de discussion complémentaire

Concernant le Vd/F, les résultats montrent que le LBW est le meilleur descripteur de poids suivi de IBW avec des performances assez proches. Les deux descripteurs ne montrent effectivement qu'1 point de différence dans l'impact sur le BIC (Bayesian information criterion) du modèle final. Cette proximité n'est pas illogique. Même si l'équation d'estimation d'IBW n'a pas de fondement pharmacométrique, les valeurs absolues d'IBW des patients de notre population sont assez proches de celles de LBW. Dans la pratique, elles reflètent donc, avec moins de précision, également le compartiment de masse maigre. Nous vérifions ici un concept décrit dans plusieurs études qui indique que le volume de distribution d'une molécule hydrophile est mieux décrit par le LBW. C'est le cas de la metformine, totalement ionisée au pH physiologique et de nature hydrophile avec un coefficient de partage log P de -1,3. On peut rappeler que ce concept d'association entre une caractéristique physico-chimique d'une molécule et un comportement pharmacocinétique n'est pas toujours vérifié. C'est le cas pour les aminosides ou la vancomycine. La valeur estimée de Vd/F, de 558 L (pour un adulte d'un poids de masse maigre de 60 kg), est relativement élevée et témoigne d'une distribution tissulaire plutôt importante. Elle est dans l'ordre de grandeur des valeurs décrites dans la littérature, de 400 à 1900 L [Timmins 2005, Sambol 1996, Hong 2008]. Elle est notamment proche de la valeur de Vd/F décrite dans le modèle de Hong (648L).

Le volume de distribution reste cependant d'un intérêt relatif dans le cas d'un traitement chronique et ce sont les variations du paramètre clairance qui sont les plus importantes dans l'établissement d'un schéma posologique. La valeur estimée de CL/F dans notre modèle est de 56,8 L/h (pour un adulte d'un poids de masse maigre de 60 kg). Elle est un peu plus élevée que les valeurs décrites dans la littérature, de 26 à 42 L/h, mais plus faible que dans le modèle de Hong (79 L/h). Il convient d'ailleurs de rester prudent quant aux résultats décrits dans la littérature, la plupart des études ayant été effectuées sur de petites cohortes. LBW est le meilleur descripteur de poids dans le cas de la clairance. Ce résultat s'avère également cohérent dans une population de sujets obèses puisque les fonctions de clairance, et notamment de clairance rénale dans le cas de la metformine, sont assurées dans par des organes du compartiment maigre. Indépendamment des descripteurs de poids, la créatinine et l'âge ressortent comme des covariables. Notre modèle final induit une diminution de la variabilité inter-individuelle de la clairance importante, de 55 à 39%.

Le modèle décrit est le premier à décrire l'effet des descripteurs de poids sur la pharmacocinétique de metformine. Dans le modèle de Hong, le poids n'apparaissait pas comme

une covariable d'intérêt. La raison était possiblement liée à une distribution des poids trop resserrée et globalement un poids moyen peu élevé (89 ± 16 kg, avec un IMC de $33,6 \pm 3,6$ kg/m²). Les autres estimateurs de poids n'ont pas été évalués.

Nous montrons également un effet-dose sur la biodisponibilité relative de la metformine. Ce point avait été évoqué au cours des premières études pharmacocinétiques de la metformine. Un processus d'absorption saturable avec un transport actif avait été décrit [Noel 1979, Tucker 1981, Brookes 1991]. Nous confirmons ce point à l'aide d'un modèle de population. Il faut enfin évoquer la variabilité pharmacocinétique importante de la metformine. Le rôle des transporteurs de cations et les polymorphismes génétiques éventuellement associés, sont de plus en plus évoqués dans leur contribution à la variabilité tant pharmacodynamique que pharmacocinétique [Kimura 2005, Zolk 2012].

ETUDE N°2

Lloret-Linares C* and Bardin C*, Bergmann JF, Mouly S, Chast F, Poitou C, Oppert JM, Scherrmann JM, Declèves X* and Hirt D*

Population pharmacokinetic modeling of morphine after single oral dose in obese volunteers and influence of body size descriptor

Soumis à British Journal of Clinical Pharmacology le 29 Août 2012

les deux auteurs ont contribué à parts égales

3.1. Contexte : morphine et obésité

Pourquoi s'intéresser à la pharmacocinétique de la morphine chez le sujet obèse ?

L'obésité est associée à une morbidité accrue et les douleurs sont un des symptômes les plus rapportés par les patients obèses. Les pathologies musculo-squelettiques, très fréquentes dans l'obésité induisent de nombreuses douleurs. Les sujets obèses ont un recours à la chirurgie avec une fréquence plus élevée que dans la population générale compte-tenu de certaines pathologies associées. Cela implique également des besoins en analgésie post-opératoire.

La prévalence de certains cancers est plus importante chez les sujets obèses que les non-obèses, avec un recours fréquent à des traitements antalgiques. Dans une série de patients obèses rapportée par Raebel et al. [2004], 21% des patients avaient recours à des opioïdes. Certains cancers évoluent désormais sur un mode chronique. Le corollaire est un nombre accru de patients obèses qui pour certains devront faire face à des douleurs chroniques cancéreuses [Cust 2007, Jenab 2007, Lahmann 2004, Pischon 2006].

La prise en charge de la douleur chez le patient obèse, souvent insuffisante ou inadaptée, conditionne la qualité de vie du patient. Le recours aux opioïdes et à la morphine est redouté chez l'obèse notamment en raison d'une méconnaissance des facteurs déterminant la variabilité de réponse aux morphiniques.

La variabilité interindividuelle d'efficacité des opioïdes conduit à une variabilité des doses nécessaires pour soulager la douleur. Cette variabilité est également observée chez les sujets obèses. La crainte de la survenue d'effets indésirables de la morphine, dans une population avec une prévalence importante du Syndrome d'Apnée du Sommeil et de l'hypoventilation alvéolaire, est probablement justifiée [Shapiro 2005]. L'utilisation des opioïdes chez le patient obèse est particulièrement délicate car les effets indésirables sont plus fréquents. Une étude montre ainsi une fréquence de nausées et vomissements post-opératoires chez 65% des patients obèses comparativement à 21% chez les non-obèses dans une cohorte de 1181 patients [Lee 2007].

La pharmacocinétique de la morphine n'a jamais fait l'objet d'une étude spécifique chez les sujets obèses. Comme pour l'ensemble des autres médicaments, la question majeure est celle de la juste dose, et dans le cas d'une dose adaptée au poids, du choix d'un descripteur de poids. Tout traitement antalgique avec un opioïde doit faire l'objet d'une titration qui permet de déterminer une posologie individualisée. Il est néanmoins important de connaître les covariables

et plus généralement les déterminants de réponse à la morphine pour déterminer la meilleure posologie initiale, savoir par exemple combien l'excès de masse grasse doit-être pris en compte pour le choix de la posologie initiale de morphine.

Pharmacocinétique de la morphine dans obésité :

Les données concernant la pharmacocinétique de la morphine chez le sujet obèse restent très restreintes avec notamment une absence d'études de pharmacocinétique de population.

Les observations initiales sont des observations cliniques. Dans une étude menée pendant 33 mois dans une cohorte de 24157 patients en réanimation post-chirurgicale, l'obésité était associée à un nombre plus important de complications respiratoires avec la question posée de la variabilité pharmacologique des opioïdes utilisés (morphine et fentanyl) dans l'obésité [Rose 1994].

Concernant les aspects pharmacocinétiques, et en l'absence d'études spécifiques, on peut juste se référer aux aspects généraux à propos des modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité.

- Absorption et métabolisme :

La morphine possède un métabolisme intense qui passe par **une UGT hépatique** et conduit aux deux principaux métabolites glucuro-conjugués M3-G et M-6G. Par ailleurs, la morphine est **substrat de la P-gp**. La P-gp intervient dès l'épithélium intestinal puis au niveau hépatique. Un autre transporteur est également important, **la MRP2**, pour le transport de la morphine au niveau biliaire, intestinal et rénal. Ces étapes représentent des points d'impact importants. Les études portant sur l'influence de l'obésité ou des pathologies hépatiques associées, sur l'activité des UGT hépatiques montrent des résultats parfois contradictoires. On ne dispose que de résultats indirects. Une des difficultés tient à la complexité des perturbations hépatiques décrites au cours de l'obésité et les modifications ne vont pas forcément toutes dans le même sens. On observe le plus souvent chez le sujet obèse un syndrome inflammatoire et une stéatose hépatique.

L'interprétation des résultats doit tenir compte des isoformes étudiées de l'UGT, dans le cas de la morphine, c'est l'isoforme UGT2B7. Des études indiquent une activité de glucuronidation hépatique qui pourrait-être augmentée chez les sujets obèses mais sans précision des isoformes étudiées [Liston 2001].

- On observe un syndrome inflammatoire quasi-constant dans l'obésité. Dans une étude réalisée sur des biopsies hépatiques chez l'homme, Conjiu et al. [2002] indiquent une **diminution de l'expression des ARNm des UGT hépatiques dont l'UGT2B7**, corrélée avec le score inflammatoire dans différentes pathologies hépatiques aiguës. Plusieurs modèles in

vitro montrent une expression et une activité de la P-gp diminuées au cours d'un syndrome inflammatoire [Buyse 2005, Hartmann 2001].

- On observe également et fréquemment un syndrome NASH (stéatose hépatique non alcoolique) associé à l'obésité. Les rares études faites dans les syndromes cirrhotiques montrent des résultats contradictoires : clairance hépatique non modifiée [Patwardhan 1981] ou légèrement diminuée avec une augmentation de la demi-vie d'élimination et de la biodisponibilité [Hasselström 1990]. Les conclusions doivent être analysées avec prudence car il s'agissait de petites cohortes de patients (n=7). Il semble néanmoins que la capacité de glucuronidation ne soit pas affectée par la plupart des pathologies hépatiques, notamment en cas de stéatose hépatique [Lloret Linares 2009]. Des études tendent également à montrer un métabolisme hépatique dévié avec une glucuronidation extra-hépatique [Crotty 1989].

Au total, dans le cas de morphine, aucune étude ne permet de conclure clairement à un impact ou non de l'obésité sur les activités de l'isoforme UGT2B7 hépatique, la P-gp et les transporteurs MRP2 et MRP3, donc plus généralement sur la clairance hépatique

Enfin, la morphine est considérée comme une molécule à fort coefficient d'extraction hépatique en raison de sa clairance hépatique élevée ($21,1 \pm 3,4$ mL/min/kg), une modification de débit sanguin hépatique pourrait donc modifier la clairance hépatique.

- Distribution et élimination rénale :

La morphine est une molécule faiblement lipophile. Le Vd de la morphine est d'ailleurs moyennement élevé, de 0,95 à 3,75 L/kg. La relation entre variation de Vd et lipophilie n'est pas simple. Pour les anesthésiques qui sont généralement des molécules lipophiles, le thiopental et le remifentanyl montrent des variations de Vd plutôt corrélées à la masse maigre qu'au poids total. Dans le cas du remifentanyl, les valeurs de Vd central sont de 7,5 L et 6,8 L respectivement chez sujets obèses et non-obèses, et de 8,7 et 7,6 l pour les valeurs de Vd périphériques [Egan 1998].

La filtration glomérulaire est généralement augmentée chez le sujet obèse. La clairance rénale de la morphine est relativement faible par rapport à la clairance totale, on devrait s'attendre à peu de modification. En revanche, on peut s'attendre à une augmentation de la clairance rénale des métabolites glucuroconjugués chez le sujet obèse.

3.2. Aspects méthodologiques : l'étude OBEMO

Dans la prise en charge de l'obésité, certains patients atteints d'obésité morbide peuvent-être candidats à la chirurgie bariatrique de type by-pass gastrique pour réduire de façon significative et durable l'obésité et ses complications [Basdevant 2007].

L'étude OBEMO s'inscrit dans un cadre beaucoup plus large que celui de la seule obésité. L'étude, avec un statut de recherche biomédicale, avait pour objectif primaire de connaître l'évolution de l'exposition systémique de la morphine administrée par voie orale après chirurgie de type by-pass gastrique. L'étude était composée de plusieurs volets chronologiquement distincts et la première partie concernait la pharmacocinétique de la morphine chez des patients obèses, avant une opération de chirurgie de type by-pass gastrique. **C'est uniquement ce premier volet de l'étude OBEMO qui a été intégré ce mémoire.**

La méthodologie de l'étude OBEMO est présentée dans son ensemble mais seules sont détaillées les parties en rapport direct avec l'étude de l'influence de l'obésité sur la pharmacocinétique de la morphine.

Objectifs de l'étude OBEMO :

Hypothèse testée

L'hypothèse principale est que le bypass diminue de façon significative l'exposition systémique de la morphine d'au moins 50%, probablement par diminution de sa biodisponibilité par voie orale

Objectif primaire

L'objectif principal était de connaître l'évolution de l'exposition systémique de la morphine administrée par voie orale après chirurgie de type bypass gastrique.

Objectifs secondaires :

- description des paramètres pharmacocinétiques de la morphine chez les patients obèses à 3 périodes : avant intervention (V2), 2 semaines (V3) et 6 mois (V4) après intervention. **Ce sont les résultats des patients obèses avant intervention qui sont présentés ici et qui répondaient à l'objectif d'étudier l'impact de l'obésité sur la pharmacocinétique de la morphine.**
- Etude des relations entre la réduction de l'exposition systémique de la morphine après by-pass gastrique et les polymorphismes génétiques des protéines et enzymes impliquées dans le métabolisme de la morphine.

- Etude pharmacocinétique des métabolites glucuro-conjugués de la morphine

Recrutement des patients

Les sujets étaient recrutés en bilan pré-opératoire de chirurgie dans le service de nutrition de la Pitié-Salpêtrière avant une intervention chirurgicale de type by-pass gastrique.

Il s'agissait de patients atteints d'obésité morbide. Une inclusion de 30 sujets a été prévue.

Critères d'évaluation principaux et secondaires

Critère principal

- Aire sous courbe (AUC) de la morphine après l'administration orale de morphine aux trois périodes

Critères secondaires

- Autres paramètres pharmacocinétiques de la morphine orale (C_{max} , T_{max} , Cl/F , V_{d_z}/F et $T_{1/2}$) calculés à V2, V3 et V4
- Paramètres pharmacocinétiques du M6G et description/ génotypage des polymorphismes génétiques (UGT2B7, MDR1, OPRM1 et COMT).

Les données morphologiques et biologiques étaient également collectées à chaque visite.

Déroulement de l'étude :

Une dose de 30 mg de sulfate de morphine (Oramorph®) était administrée en une seule fois a jeun (solution buvable de 5mL) et dix prélèvements plasmatiques ont été réalisés sur une durée de 24 heures après administration de morphine :

T0 (avant administration) ; T0,5h ; T1h ; T2h ; T3h ; T4h ; T6h ; T8h ; T12h, T24h

Sélection des patients :

Critères d'inclusion

- obésité massive ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) ou obésité sévère (IMC entre $35-40 \text{ kg/m}^2$) avec des co-morbidités.
- Age compris entre 18 et 60 ans.

Critères de non-inclusion :

- sujets diabétiques, sujets traités au long cours par des anti-inflammatoires, antalgiques, antidépresseurs.
- sujets présentant une cytolyse hépatique à plus de trois fois la valeur limite lors du bilan préopératoire ou une anémie avec $Hb < 10g/L$.
- sujets présentant une hypoxie ($PaO_2 < 70mmHg$) et/ou une hypercapnie ($PaCO_2 > 45mmHg$) et/ou un SAS sévère ($IAH > 30/h$) non appareillé lors du bilan préopératoire.

Quel était le rationnel du choix de la dose de 30 mg de sulfate de morphine ?

Une dose unique de 30 mg de sulfate de morphine était administrée au patient, posologie inférieure à la posologie d'Oramorph® habituellement prescrite en traitement de fond (60mg par jour ou 10 à 20mg toutes les 4 heures) chez un patient douloureux. Une dose de 30 mg de sulfate de morphine a déjà été évaluée chez des volontaires sains (dossier d'AMM d'Actiskénan®). Par ailleurs, la posologie initiale recommandée chez un sujet algique est de 10 à 20 mg toutes les 4 heures. Trente mg de sulfate de morphine compte tenu de l'obésité était une posologie raisonnable sous contrôle médical dans le cadre de cet essai.

3.3. Résultats : article n°2

Population Pharmacokinetic Modeling of Morphine after single oral dose in Obese Volunteers and influence of body size descriptor

C Lloret-Linares^{1,2} and C Bardin³, J-F Bergmann^{1,2}, S Mouly^{1,2}, F Chast³, C Poitou⁴, J-Ml Oppert⁴, J-M Scherrmann¹, X Declèves^{1,3} and D Hirt¹.

1 INSERM U705, CNRS UMR 8206, Neuropsychopharmacology of drug addiction, Faculty of Pharmacy, University Paris Descartes, Paris F-75006, France

2 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Lariboisière, Unit of Therapeutic Research, Department of Internal Medicine, Paris F-75010, France.

3 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Department of Pharmacy-Pharmacology-Toxicology, Paris F-75014, France

4 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Center of Research on Human Nutrition, INSERM U755, Paris F-75013, France

Célia Lloret-Linares and Christophe Bardin, Xavier Declèves and Deborah Hirt contributed equally in this paper

*Correspondence to:

Dr Célia Lloret-Linares, MD

Hôpital Lariboisière– Service de Médecine Interne A

2 rue Ambroise Paré

75010 Paris – France

Tel: 33-1-49 95 81 27 ; Fax: 33-1-49 95 84 46

Email: celialloret@yahoo.fr

Running title: Morphine pharmacokinetics in obese subjects

Key words: morphine, obesity, pharmacokinetics, body size descriptor.

Conflict of interest: none

Word count: 2382 ; Number of Figures : 2 ; Tables : 3 ; Number of References : 40

ABSTRACT**AIMS**

Knowledge of morphine pharmacokinetics in obese patients may help to reduce efficacy failure or adverse events following analgesia. The primary objective of this study was to describe morphine concentration-time courses in obese subjects after 30 mg of morphine sulfate oral solution. We investigated the optimal size descriptor to account for obesity.

METHODS

268 concentrations in 31 obese subjects were analysed. A population pharmacokinetic model was developed with MONOLIX 3.1s to describe morphine concentration time-course and to estimate inter-patient variability. The main outcome measures: Area under the concentration-versus-time curve (AUC_{0-24h}), derived from estimated individual pharmacokinetic parameters, maximal Concentration (C_{max}), Time to maximal concentration (T_{max}). The influence of different size descriptors was tested using the likelihood ratio test.

RESULTS

A 2-compartment model with first-order absorption and elimination best described morphine data. Secondary pharmacokinetics parameters expressed as median (range) were 0.8 h (0.5 – 1.5) for T_{max} , 12 mg/L (6 – 21) for C_{max} , 52 mg/L.h (19-76) for the AUC_{0-24} .

None of the body size descriptor significantly explained the inter-subject variability.

CONCLUSIONS

Morphine AUC in obese patients is lower than or similar to normal weight patients. Further studies are necessary to individualize morphine dosage in obese patients.

INTRODUCTION

The prevalence of obesity has dramatically increased in recent years and obesity is frequently associated with pain of various origins (e.g. arthritis, fibromyalgia, cancer), which increases the need for analgesic drugs [1]. Interindividual variability in opioid pharmacology leading to variability in dose requirements for pain relief was also observed in obese population and raises several therapeutic and clinical concerns, since adverse events following analgesia (nausea, respiratory depression) are more frequent in obese subjects [2-6].

Variation in morphine pharmacokinetics (PK), as well as respective role of drug-metabolizing enzymes, catechol-O-methyltransferase, the μ opioid receptor, pain threshold in pharmacodynamics (PD), may contribute to differences in morphine efficacy and safety between obese and normal-weight subjects [7, 8].

Physiologic changes in obesity can alter both the volume of distribution and the clearance of many drugs [9]. Specific data in obese subjects do not exist for the majority of drugs and the prediction of these pharmacokinetics changes is difficult. Thus the use of an optimal size descriptor for dose calculation is drug specific and should be identified on prospective specific studies [9-11]. Data are lacking regarding the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine in obesity [7].

Better knowledge and prediction of morphine pharmacokinetic variability may improve its use in obese patients, the choice of loading and maintenance doses, to avoid suboptimal therapeutic management or respiratory depression side effects. We therefore aimed to develop a population PK model to characterize morphine PK parameters in obese subjects and to characterize the effects of body size descriptor on morphine systemic exposure.

METHODS

Pharmacokinetic Study in Obese Volunteers

Thirty-one obese volunteers subjects have been enrolled in the OBEMO study (Obesity and Morphine Study). Each patient had complete physical examination within 60 days prior to enrolment, including medical history, treatments and blood pressure. In addition, complete hemogram, urinalysis and biochemistry were performed.

Subjects with diabetes, renal or hepatic dysfunction, untreated Obstructive Sleep Apnea Syndrome or usually treated with sedative or analgesic drug were not eligible for this study. None of the subjects had a history of allergic response to morphine or other opioid. All subjects gave their written informed consent. The protocol was approved by the regional ethics committee of Paris, France (CPP Ile de France I) and registered at ClinicalTrials.gov, with an EudraCT number 2009-010670-38.

The obese subjects were given a single oral dose of 30 mg of morphine sulphate oral solution (Oramorph 5mL, Roxane Laboratories, Inc, Columbus, Ohio), in the morning after an over night fast. A standard meal schedule was given approximately 4 hours after dosing. No food or beverage was allowed before the meal.

Blood samples were drawn in heparinized tubes. Plasma was separated immediately by centrifugation, frozen, and stored in a labelled container at -20°C pending analysis. Ten blood samples per patient were collected for morphine assay, at 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 and 10 or 12 hours for each patient after morphine administration. Additional blood samples were drawn at 0.25, and 0.75 in 8 subjects.

Body Size Descriptor

Body size descriptors were calculated using total body weight (TBW in kg), height (HT in cm) and the following formulas:

- Body mass index (BMI) in $\text{kg}/\text{m}^2 = \text{BW} / (\text{HT}/100)^2$ [12]
- Body surface area (BSA) in $\text{m}^2 = (\text{BW})^{0.425} \times (\text{HT})^{0.725} \times 0.007184$ [13]
- Lean bodyweight 1 (LBW1) [14]
 - $\text{LBW1 in kg} = 1.10 \times (\text{TBW}) - 0.0128 \times (\text{BMI in kg}/\text{m}^2) \times (\text{TBW})$ for males
 - $\text{LBW1 in kg} = 1.07 \times (\text{TBW}) - 0.0148 \times (\text{BMI in kg}/\text{m}^2) \times (\text{TBW})$ for females
- Lean bodyweight 2 (LBW2) [15]
 - $\text{LBW 2 in kg} = 9270 \times \text{TBW} / (\text{A} + \text{B} \times \text{BMI})$

where A and B respectively = 6680 and 216 for males, 8780 and 244 for females.
- Ideal Body Weight (IBW) [16]
 - $\text{IBW in kg} = 45.4 + 0.89 \times (\text{HT} - 152.4)$ for females
 - $\text{IBW in kg} = 49.9 + 0.89 \times (\text{HT} - 152.4)$ for males
- Adjusted body weight (ABW) in $\text{kg} = \text{IBW} + \text{CF} \times (\text{TBW} - \text{IBW})$ with CF= correction factor of 0.4 [17]

Analytical method

The method utilized reversed phase ion-pairing high performance liquid chromatography (HPLC) coupled with coulometric electrochemical detection [18]. All reagents were HPLC grade. Briefly, Liquid-Liquid extraction of morphine was performed as follows: the buffer was made by adding 500 μL of plasma sample and 500 μL of borate buffer adjusted at pH 8.9 and spiked with 40 ng of naloxone (100 μL internal standard). The mixture was extracted with 5 mL of chloroform:isopropanol (95:5, v/v) and vortexed for 20s. The organic phase was collected, then dried with anhydrous sodium sulfate and evaporated under a stream of nitrogen at 35°C. Residue was dissolved in 200 μL of the mobile phase. 50 μL of the solution was injected into the liquid chromatograph Lichrocart using Lichrospher® 60 RP-select B C18 chromatographic column (125 x 4 mm ID, 5 μm). The mobile phase contained

tetrahydrofurane-acetonitrile-0.005 M, sodium heptanesulfonate and 0.05 M phosphate buffer (pH 4.8) (1/10/89, vol/vol). The HPLC column was run at a flow rate of 1 mL/min and separations were performed at room temperature. Morphine-3-glucuronide, morphine-6-glucuronide and normorphine were evaluated for interferences and none was observed. The retention times for morphine and internal standard were approximately 4.5 and 9.4 min, respectively. A Coulochem® II 5200A Electrochemical Detector with High Sensitivity Analytical Cell Model 5011 (ESA, Bedford, USA) was used. Oxidative potentials were applied at 100 mV and 600mV for E1 and E2 cell, respectively.

A 10-point calibration curve was built over the range of 1 ng/mL to 100 ng/mL. Based on quality control samples, the within-day and between-days coefficients of variation (CVs) were less than 10%. The lower limit of quantification (LOQ) was 1 ng/mL.

Modelling strategy and population pharmacokinetic model

Morphine dosage was expressed in morphine base from sulfate salt. Data were analysed using the nonlinear mixed effect modelling software program Monolix software version 41s (MONOLIX : MODèles NON Linéaires à effets miXtes; <http://software.monolix.org/index.php>) [19, 20].

Parameters were estimated by computing the maximum likelihood estimator of the parameters without any approximation of the model (no linearization) using the stochastic approximation expectation maximization (SAEM) algorithm combined to a MCMC (Markov Chain Monte Carlo) procedure. The number of MCMC chains was fixed to 10 for all estimations. The few concentrations below the limit of quantification were censored [21]. A 2-compartment and 3-compartment models with zero-order or first-order absorption and first-order elimination were tested to describe morphine data. An exponential model was used for inter-individual variability. Additive, proportional and combined error models were tested. The model choice

was based on diagnostic criterion (likelihood ratio test (LRT) for nested models and Schwarz criterion (BIC) for not nested models) and goodness-of-fit plots (observed vs. predicted population and individual concentrations, population and individual weighted residuals vs. predicted concentrations and vs. time). The effects of the continuous covariates (CO) as age, bodyweight, height, body mass index, body surface area and lean bodyweight, ideal Body Weight and adjusted body weight were evaluated from the basic model, one at time. The latter were centred to the median and log-transformed for model interpretation convenience; using

$$CL = \theta_{CL} \times \left(\frac{CO}{\text{median}(CO)} \right)^{\beta_{CO}^{CL}}$$

Clairance (CL) for example,

where θ_{CL} is the typical value of clearance for a patient with the median covariate value and β_{CO}^{CL} is the estimated influential factor for the continuous covariate.

A forward selection of these covariates for the population model was performed by use of the LRT with a significance threshold at $P < 0.05$. From this ascending method, a backward elimination procedure was performed with a significance threshold at $P < 0.01$.

Morphine concentration profiles were simulated and compared with the observed data thanks to prediction-corrected visual predictive check in order to validate the model [22].

Statistics

Individual pharmacokinetics parameters were estimated from the final model: morphine Maximal Concentrations (C_{max}), Time to Maximal Concentrations (T_{max}), Area Under the Curve from 0 to 8, 12 and 24 hours (AUC_{0-8h}, AUC_{0-12h}, AUC_{0-24h}), absorption rate constant (k_a), apparent total Clearance from plasma after oral administration (Cl/F) and apparent Volume of the peripheral compartment (V₂/F).

RESULTS

Demographic data

Data from 31 obese subjects (24 women and 7 men) were available for morphine pharmacokinetic evaluation. Table 1 summarizes the subjects' characteristics. Eleven subjects were taking proton pump inhibitor, 10 antihypertensive drug, 11 vitamin supplementation, and 6 oral contraceptive method.

Population pharmacokinetics

A total of 268 concentrations time points in obese subjects were available for the pharmacokinetic analysis. Thirty concentrations (5%) were below the limit of quantification (LOQ) and censored. A 2-compartment model with first-order absorption and elimination best described morphine data. Parameters of the model were the absorption rate constant (k_a), apparent elimination clearance from the central compartment (CL/F), apparent volume of the central compartment (V_2/F), apparent intercompartmental clearance (Q/F) and apparent volume of the peripheral compartment (V_3/F). The available data were not sufficient to estimate inter-subject variability for V_3/F and fixing the variance of this random effect to zero had no influence on the objective function values (OFV). A covariance was significant between CL/F and V_2/F . Residual variabilities were best described by proportional error model. All the covariates (age, TBW, HT, BMI, BSA, LBW1, LBW2, IBW and ABW) were first tested on Bayesian Empiric estimates of K_a , CL/F, V_2/F and Q/F from the basic model. None of these covariates significantly decreased the $-2 \times \log$ -likelihood, decreased the inter-subject variability (IIV) and improved the correlation between observed and predicted concentrations. Table 2 summarizes the final population pharmacokinetic estimates for an obese patient. Diagnostic graphics (population predicted and individual predicted versus

observed plasma concentrations and normalized prediction distribution errors (npde) versus predicted concentrations and versus time) were displayed in figure 1.

Secondary pharmacokinetics parameters expressed as median (range) were $T_{max}=0.8$ h (0.5 – 1.5) , $C_{max}=12$ mg/L (6 – 21), $AUC_{0-24}=52$ mg/L.h (19-76), $AUC_{0-8h}=37.1$ mg/L.h (16.9-54.4), $AUC_{0-12h}=40.9$ mg/L.h (17.7-61.3), $k_a=2.08$ h⁻¹ (0.83 - 5.07), $CL/F=268$ L/h (146 - 1048) , $V/F=1135$ L (777 - 2134).

Model performance.

The prediction-corrected visual predictive check (PC-VPC) shows that the 10th, 50th and 90th percentiles of observed data are well included within the 90% CI of the 10th, 50th and 90th of simulated percentiles (Figure 2). This evaluation method provided good proof for the model adequacy.

DISCUSSION

In the current study we report for the first time oral morphine pharmacokinetics (PK) in obese patients and the influence of predicted size descriptor on these parameters.

Morphine PK was satisfactorily described by a two-compartment model with first-order absorption and elimination. A two-compartment model has already been used to describe morphine after an oral administration whereas morphine data after an IV administration was better described by a three-compartment model [23, 24]. The validity of our model is supported by the good correlation between the population predicted and the observed concentrations of morphine and by the satisfactorily prediction-corrected visual predictive check method (Figure 3).

Few studies have reported oral morphine pharmacokinetics in healthy volunteers, using the same analytical method [25-28]. These studies are reported in the table 3.

In comparison with the other studies, the C_{max} was always lower in obese population, despite similar or reduced T_{max} . Both C_{max} and AUC are important parameters to evaluate the amount of oral drug absorption. The decrease in these parameters may be the consequence of an increased intestine and liver first-pass metabolism, and an increased liver clearance. The P-glycoprotein (ABCB1, MDR1, P-gp) and the UDP-glucuronosyltransferase isoform 2B7 (UGT2B7) are the two major proteins involved in morphine oral first-pass and systemic clearance [7]. These proteins are involved in the low and variable oral bioavailability and exposition of immediate release form of morphine (23.8 to 38.3 %) [7, 28]. Physiologic changes in obesity, as low grade but long-term inflammation, may increase their activity [29]. Actually high duodenal *MDR1* mRNA and P-gp levels have been observed in children with Crohn's disease [30-32]. In addition, increased UGT mRNA levels with inflammation or obesity, in human or animal liver respectively, have been reported [33-35]. In addition, it has been recently suggested that interactions between dietary factors, the microbiota and the

immune system may affect intestinal epithelial integrity [36]. Whether or not gastrointestinal barrier function is impaired in obesity remains debated but these co-factors may play a role in morphine oral bioavailability in obese subjects.

In addition, high liver mass and cardiac output with changes in hepatic blood flow that occurs in obese subjects may increase hepatic plasma clearance of morphine [37]. These physiological changes associated with obesity may also be responsible for increased morphine renal clearance although this route of elimination represents 10.9% of total systemic clearance [9, 38]. Finally no data suggests an increase in morphine or other drug biliary clearance in obesity.

The body size descriptor, TBW, BMI, LBW1, LBW2, ABW and IBW, which may be used in clinical practice, did not predict morphine exposure. First, these formulas, especially LBW formulas, were developed in normal-weight populations. They may be inappropriate to account for body composition in obese patients and then to highlight an influence of body composition on morphine metabolism [11, 15]. Secondly, morphine metabolism may be influenced by many factors that are different from body weight or composition [7].

As distribution of most drugs is usually increased in obese patients and as each body size descriptor is correlated with body weight, we expected to observe a correlation between almost one of the body size descriptor and V_d/F . However, Hasseltröm and Säwe reported a volume of distribution (V_d) of 2.9 ± 0.8 L/Kg after morphine intravenous administration (20mg), suggesting a relatively low fat distribution [38, 39]. This intermediate V_d is in agreement with the low lipid solubility of morphine as reported by its octanol/buffer coefficient of -0.69.³⁹ Therefore, morphine distribution may have been correlated with a body size descriptor that takes into account the excess of extracellular water rather than the excess of body fat [40]. LBW is usually well correlated with extracellular water since fat tissues

contain little water, however LBW formulas used in our study may be inappropriate to reflect the excess of body composition in severe obese subjects.

As in normal-weight subjects, we observed a high variability in oral morphine PK parameters. Furthermore, both morphine efficacy and tolerance are not entirely explained by PK and are influenced by many physiological and genetic factors, some of which could be directly linked to obesity [8]. Further studies are needed to determine the influence of covariates that can explain variability in exposure, efficacy and tolerance of morphine as single dose and at steady state. In addition although morphine does not seem to accumulate in the current study, metabolites, especially its active metabolite M6G, needs to be investigated before suggesting dosing consideration.

Acknowledgment

We wish to thank Juliette Oliary and Guy Simoneau for their help at many point of the clinical study.

This study was partly funded by the Société d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (SFTED-France) and the Groupe Pasteur Mutualité.

REFERENCES

1. Anandacoomarasamy A, Caterson I, Sambrook P, Fransen M, March L. The impact of obesity on the musculoskeletal system. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 211-22.
2. Bennett R, Batenhorst R, Graves DA, Foster TS, Griffen WO, Wright BD. Variation in postoperative analgesic requirements in the morbidly obese following gastric bypass surgery. *Pharmacotherapy*. 1982; 2: 50-3.
3. Lee YY, Kim KH, Yom YH. Predictive models for post-operative nausea and vomiting in patients using patient-controlled analgesia. *J Int Med Res*. 2007; 35: 497-507.
4. Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical, and anesthetic factors. *Anesthesiology*. 1994; 81: 410-8.
5. Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, Hoppenstein D, Shabat S, Fredman B. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. *J Clin Anesth*. 2005; 17: 537-42.
6. Siriussawakul A, Mande S, Thonsontia J, Vitayaburananont P, Areewatana S, Laonarithawoot J. Obesity, epidural analgesia, and subcostal incision are risk factors for postoperative desaturation. *Can J Anaesth*. 2010; 57: 415-22.
7. Lloret Linares C, Decleves X, Oppert JM, Basdevant A, Clement K, Bardin C, et al. Pharmacology of morphine in obese patients: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48: 635-51.
8. Lloret Linares C, Hajj A, Poitou C, Simoneau G, Clement K, Laplanche JL, et al. Pilot study examining the frequency of several gene polymorphisms involved in morphine pharmacodynamics and pharmacokinetics in a morbidly obese population. *Obes Surg*. 2011; 21: 1257-64.

9. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49: 71-87.
10. Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth.* 2010; 105 Suppl 1: i16-23.
11. Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH, Chatelut E, Rowinsky EK, Verweij J, et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4707-13.
12. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972; 25: 329-43.
13. D D, DF D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med.* 1916; 17: 863-71.
14. Boddy K, King PC, Hume R, Weyers E. The relation of total body potassium to height, weight, and age in normal adults. *J Clin Pathol.* 1972; 25: 512-7.
15. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44: 1051-65.
16. BJ D. *Drug Intell Clin Pharm.* 1974; 8: 650-5.
17. Hull JH, Sarubbi FA, Jr. Gentamicin serum concentrations: pharmacokinetic predictions. *Ann Intern Med.* 1976; 85: 183-9.
18. Chast F, Bardin C, Sauvageon-Martre H, Callaert S, Chaumeil JC. Systemic morphine pharmacokinetics after ocular administration. *J Pharm Sci.* 1991; 80: 911-7.
19. Lavielle M, Mentre F. Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2007; 34: 229-49.
20. Kuhn E, Lavielle M. Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Comput Stat Data Analysis.* 2005; 49: 1020-30.

21. Samson A, Lavielle M, Mentré F. Extension of the SAEM algorithm to left-censored data in nonlinear mixed-effects model: Application to HIV dynamics model. *Comput Stat Data Analysis*. 2006; 51: 1562–74.
22. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. 2011; 13: 143-51.
23. Staahl C, Upton R, Foster DJ, Christrup LL, Kristensen K, Hansen SH, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine and oxycodone concentrations and analgesic effect in a multimodal experimental pain model. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 619-31.
24. Lotsch J, Weiss M, Ahne G, Kobal G, Geisslinger G. Pharmacokinetic modeling of M6G formation after oral administration of morphine in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1999; 90: 1026-38.
25. Drake J, Kirkpatrick CT, Aliyar CA, Crawford FE, Gibson P, Horth CE. Effect of food on the comparative pharmacokinetics of modified-release morphine tablet formulations: Oramorph SR and MST Continus. *Br J Clin Pharmacol*. 1996; 41: 417-20.
26. Hasselstrom J, Alexander N, Bringel C, Svensson JO, Sawe J. Single-dose and steady-state kinetics of morphine and its metabolites in cancer patients--a comparison of two oral formulations. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40: 585-91.
27. Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacol Ther*. 1990; 47: 12-9.
28. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of morphine. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 74: 543-54.
29. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011; 121: 2111-7.

30. Buyse M, Radeva G, Bado A, Farinotti R. Intestinal inflammation induces adaptation of P-glycoprotein expression and activity. *Biochem Pharmacol.* 2005; 69: 1745-54.
31. Bauer B, Hartz AM, Miller DS. Tumor necrosis factor alpha and endothelin-1 increase P-glycoprotein expression and transport activity at the blood-brain barrier. *Mol Pharmacol.* 2007; 71: 667-75.
32. Fakhoury M, Lecordier J, Medard Y, Peuchmaur M, Jacqz-Agrain E. Impact of inflammation on the duodenal mRNA expression of CYP3A and P-glycoprotein in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 745-9.
33. Congiu M, Mashford ML, Slavin JL, Desmond PV. UDP glucuronosyltransferase mRNA levels in human liver disease. *Drug Metab Dispos.* 2002; 30: 129-34.
34. Xu J, Kulkarni SR, Li L, Slitt AL. UDP-glucuronosyltransferase expression in mouse liver is increased in obesity- and fasting-induced steatosis. *Drug Metab Dispos.* 2012; 40: 259-66.
35. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1986; 11: 199-213.
36. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest.* 2011; 121: 2126-32.
37. Dorbala S, Crugnale S, Yang D, Di Carli MF. Effect of body mass index on left ventricular cavity size and ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 725-9.
38. Hasselstrom J, Sawe J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 24: 344-54.
39. Wu D, Kang YS, Bickel U, Pardridge WM. Blood-brain barrier permeability to morphine-6-glucuronide is markedly reduced compared with morphine. *Drug Metab Dispos.* 1997; 25: 768-71.

40. Waki M, Kral JG, Mazariegos M, Wang J, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. Relative expansion of extracellular fluid in obese vs. nonobese women. *Am J Physiol.* 1991; 261: E199-203.

Figures legends

Figure 1

Goodness-of-fit plots based on the final model for morphine: population predicted concentrations versus observed concentrations (top left), individual predicted versus observed concentrations (top right), normalised prediction distribution errors (npde) versus population predicted concentrations (bottom right), normalised prediction distribution errors (npde) versus time (bottom left).

Figure 2

PC VPC (prediction corrected visual predictive check) for morphine concentrations. The grey lines show the 10th, 50th and 90th of observed data; the areas represent the 90% confidence interval around the simulated percentiles.

Table 1. Characteristics of the obese subjects enrolled in the pharmacokinetic study**OBEMO (n=31)**

| Covariates | Median (Min-Max) |
|--------------------------------------|---------------------|
| Age (years) | 41 (18 – 62) |
| Height (cm) | 165 (151 - 188) |
| Bodyweight (kg) | 116.9 (94.1 – 180) |
| Body mass index (kg/m ²) | 44.6 (35.4 – 62.2) |
| Body surface area (m ²) | 2.21 (1.95 - 2.91) |
| Lean bodyweight 1 (kg) | 50.7 (25.9 - 80.7) |
| Lean bodyweight 2 (kg) | 56.7 (48.3 – 94.4) |
| Ideal bodyweight | 56.6 (44.2 – 81.6) |
| Adjusted bodyweight | 81.3 (67.5 – 121.0) |

Footnotes: Min=minimum value and Max=maximum value

Table 2. Population pharmacokinetic parameters of morphine for an obese patient after receiving 30 mg of sulfate morphine (22.6 mg of morphine) oral solution.

| Structural model | | Statistical model | |
|--------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| Parameter | Estimate (RSE %) | Parameter | Estimate (RSE %) |
| k_a (h^{-1}) | 2.35 (20) | ω_{k_a} (%) | 67 (17) |
| CL/F (L/h) | 288 (14) | $\omega_{CL/F}$ (%) | 57 (12) |
| V_2/F (L) | 1120 (10) | $\omega_{V_2/F}$ (%) | 36 (24) |
| Q/F (L/h) | 346 (13) | $\omega_{Q/F}$ (%) | 30 (30) |
| V_3/F (L) | 6401 (27) | Corr (CL/F, V_2/F) | 0.81 (15) |
| | | σ_{OBEMO} (%) | 39 (5) |

Footnotes: RSE%, relative standard error; k_a , absorption rate constant; CL/F, apparent elimination clearance from the central compartment; V_2/F , apparent central volume of distribution; Q/F, intercompartmental clearance; V_3/F , apparent peripheral volume of distribution; ω , between subject variability estimates; σ , residual variability estimates (proportional error model).

Table 3. Pharmacokinetic parameters comparisons between obese patient and normal bodyweight patient after receiving a unique sulfate morphine oral administration, corrected to a 30 mg dose of sulfate morphine, corresponding to a 22.6 mg dose of morphine.

| | | C_{\max} (ng/mL) | T_{\max} (h) | AUC (ng/mL.h) |
|-----------------------|----------------|-----------------------|---------------------|---|
| <u>Our study</u> | | | | |
| Obese patients | oral solution, | | | AUC ₀₋₂₄ = 52.5 (14.7) |
| Mean weight (Kg) | n = 31 | 12 (3.8) | 0.8 (0.3) | AUC ₀₋₁₂ = 41.1 (10.9) |
| =116.9 (94.1 – 180) | | | | AUC ₀₋₈ = 37.5 (9.5) |
| <u>Drake et al.</u> | | | | |
| Mean weight (Kg) | oral solution, | Fasting=13.9 (5.9) | Fasting = 1.2 (0.3) | AUC ₀₋₂₄ (Fasting) = 71.9 (22.2) |
| =ND | n=24 | Fed=15.2 (5.6) | Fed = 1.4 (0.7) | AUC ₀₋₂₄ (Fed)= 89.7 (35.5) |
| <u>Hasseltrom</u> | | | | |
| Cancer Patients | oral solution, | | | |
| Mean weight (Kg) | n=11 | 22 (11.7) | 1.1 (1.1) | AUC ₀₋₁₂ = 72.5 (38.7) ** |
| =60 (47-69) | | | | |
| <u>Osborne et al.</u> | | | | |
| Healthy Volunteers | oral tablet, | | | |
| Mean weight (Kg) | n=8 | 19 (7) | 0.8 (0.3) | AUC ₀₋₁₂ = 40.0 (12)*** |
| =72 (63-83) | | | | |

Kharasch

| | | | | |
|--------------------|--------------|----------|-----------|----------------------------------|
| Healthy Volunteers | oral tablet, | | | |
| Mean weight (Kg) | n=12 | 17 (7.4) | 1.1 (0.8) | AUC ₀₋₈ = 40.8 (14.1) |
| =ND | | | | |

Footnotes:

Data are presented in mean \pm SD.

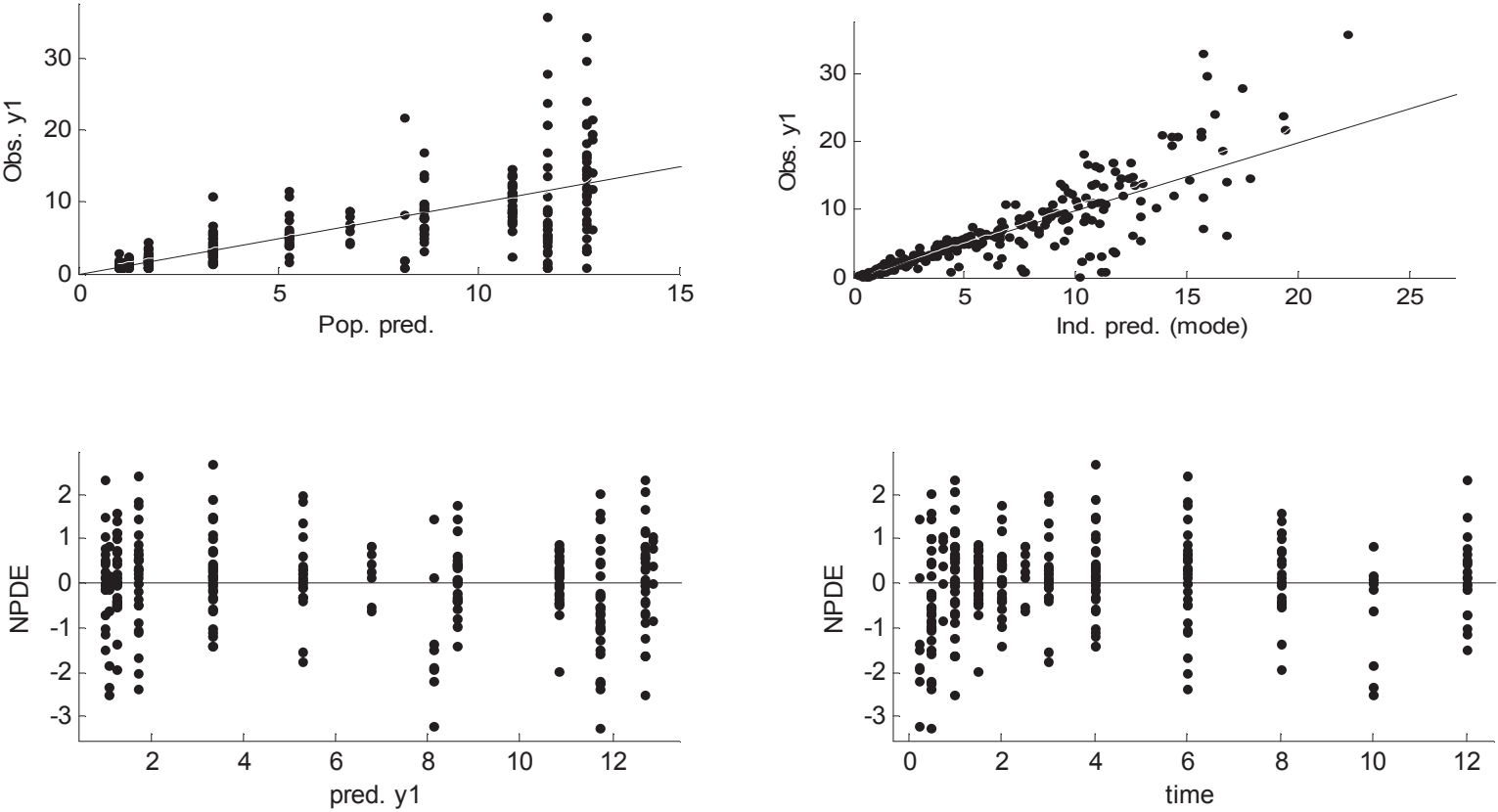
ND: no data; Maximal Concentrations: C_{max}, Time to Maximal Concentrations: T_{max}; Area Under the Curve from 0 to 8, 12 and 24 hours:

AUC_{0-8h}, AUC_{0-12h} AUC_{0-24h}.

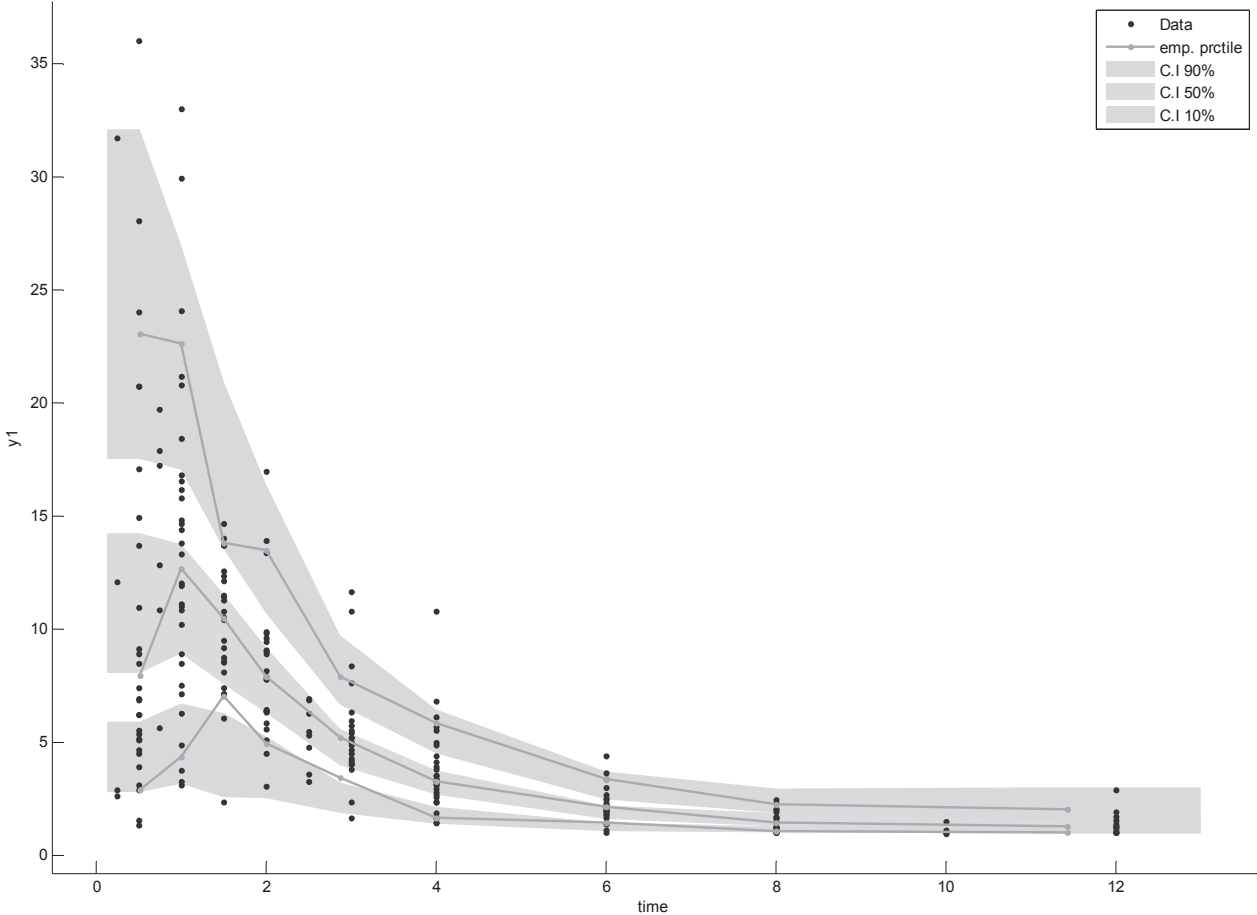
** Initial data in nmol/L were obtained with a 10mg sulphate morphine dose*** and corrected for a 30mg dose assuming a linear PK between 10 and 30mg.

**** Initial data in ng/mL were obtained with a 20mg sulphate morphine dose**** and corrected for a 30mg dose assuming a linear PK between 10 and 20mg.

Figure 1. Goodness-of-fit plots based on the final model for morphine : population predicted concentrations versus observed concentrations (top left), individual predicted versus observed concentrations (top right), normalised prediction distribution errors (npde) versus population predicted concentrations (bottom right), normalised prediction distribution errors (npde) versus time (bottom left).



Figure_2 PC VPC (prediction corrected visual predictive check) for morphine concentrations. The grey lines show the 10th, 50th and 90th of observed data; the areas represent the 90% confidence interval around the simulated percentiles



3.4. Eléments complémentaires de discussion

Les résultats de cette étude nous amènent à apporter quelques éléments de discussion complémentaires à ceux déjà notés dans le manuscrit soumis à publication.

1/ Paramètres de clairance et de volume de distribution :

Comme indiqué dans le manuscrit, les valeurs des paramètres pharmacocinétiques issus du modèle final sont :

$T_{max} = 0,8 \text{ h}$; $C_{max} = 12 \text{ ng/mL}^*$; $AUC_{0-24} = 52 \text{ ng/mL.h}^*$ pour les paramètres en lien avec direct avec l'exposition.

CL/F et V_2/F sont respectivement de 268 L/h et 1135 L .

**Unités corrigées : les unités pour le C_{max} (ng/mL et non mg/L) et l'AUC (ng/mL.h et non mg/L.h) notées dans le manuscrit comportaient une erreur (courrier envoyé à l'éditeur)*

Il s'agit de valeurs médianes et non moyennes

Concernant les valeurs de clairance CL/F et volume de distribution V_2/F , la comparaison avec les données de la littérature doit-être faite avec prudence. Tout d'abord, les études les plus anciennes et réalisées avec des méthodes de dosage de la morphine de type immunochimique (notamment radioimmunologique) doivent-être évitées en raison des biais analytiques, du manque de spécificité des méthodes (réactions croisées avec les métabolites conjugués). Même si l'on dispose d'une littérature riche sur la pharmacocinétique de la morphine, les études réalisées par voie orale chez l'adulte et en dose unique sont peu nombreuses. Beaucoup d'études sont réalisées par voie IV et donc avec des estimations de clairance et non de clairance apparente CL/F . Enfin, on constate une grande hétérogénéité des modèles utilisés dans les analyses compartimentales et très peu d'études utilisent une approche de population. Nous avons estimé dans notre modèle une clairance apparente selon un modèle bi-compartimental et la clairance apparente CL/F reflète l'élimination du compartiment central. La plupart des clairances estimées dans la littérature utilisant un modèle mono-compartimental et les clairances rapportées tiennent compte à la fois de la distribution et de l'élimination.

A titre d'ordre de grandeur, et même si les comparaisons s'avèrent difficiles à interpréter sur le plan méthodologique, CL/F de notre modèle (268 L/h) montre une valeur plus élevée que les CL décrites par Hasselström et al. [1993, 1990] ($1,27 \text{ L/h/kg}$) chez le volontaire sain et chez le patient cancéreux ($1,68 \text{ L/h/kg}$) si l'on tient compte du facteur F et en rapportant au poids moyen de notre population de patients obèses. Les clairances étaient estimées par une analyse non-compartimentale.

Pour le volume de distribution et sans faire de comparaison, V_2/F montre une valeur élevée (1135 L). **Les potentielles augmentations de CL/F et V_2/F dans notre modèle sont en accord avec les modifications couramment décrites dans l'obésité.** On note par ailleurs des variabilités inter-individuelles importantes pour les paramètres pharmacocinétiques estimés, notamment la constante d'absorption k_a (67%) et CL/F (57%).

2/ Paramètres aire sous courbe et Cmax :

Concernant les paramètres reflétant directement l'exposition, **on constate une aire sous courbe et un Cmax abaissés ou non modifiés** par rapport aux valeurs décrites chez des patients non obèses et après administration d'une dose unique de 30 mg de sulfate de morphine *per os* [Drake 1996, Hasselstrom 1991, Osborne 1990, Kharash 2003]. Les valeurs de ces paramètres, et notamment les aires sous courbe, varient selon le choix du groupe contrôle. La diminution potentielle de l'aire sous courbe et Cmax peut avoir plusieurs origines, une diminution de la biodisponibilité, et/ou une augmentation de la clairance totale. Les transporteurs de type P-gp et l'UGT 2B7 sont les deux protéines impliquées dans le métabolisme de la morphine au niveau du passage intestinal, de l'effet de premier passage hépatique, et de la clairance totale en général. Comme cela a été indiqué, l'obésité et le syndrome inflammatoire associé peuvent induire une augmentation de l'activité de ces protéines du métabolisme, P-gp et UGT 2B7. Concernant la possible augmentation de clairance totale, celle-ci est plutôt à rapprocher d'une augmentation de clairance hépatique car la part de clairance rénale de la morphine reste très minoritaire. Les résultats attendus des dosages des métabolites glucuro-conjugués M6G et M3G permettront de mieux comprendre les mécanismes impliqués.

D'un point de vue pratique, la tendance à la diminution des aires sous courbe chez les patients obèses pourrait justifier la nécessité d'augmenter les doses de morphine chez les patients obèses. Cet argument doit-être nuancé par le fait qu'il n'a jamais été montré de corrélation claire entre un paramètre d'exposition comme l'aire sous courbe ou une concentration plasmatique de morphine, et un effet antalgique ou pharmacologique en général.

3/ Covariables :

Aucune des covariables de type estimateur de poids ne montre d'influence sur la clairance apparente ou le volume de distribution : les essais d'intégration des covariables ne permettent pas d'améliorer le modèle selon les critères de population définis dans la méthodologie. Pour tenter d'expliquer cette absence « d'effet covariable » dans notre groupe de patients obèses il faut revenir à la méthodologie de l'étude. Contrairement aux deux autres études présentées dans ce manuscrit pour la metformine et la morphine, seuls des

patients obèses, et notamment atteints d'obésité morbide, ont été inclus et ont donc fait l'objet de l'analyse de population. Il s'agit d'une limite de l'étude puisqu'on recommande dans les analyses de population d'inclure des patients avec une distribution large de la covariable étudiée, ici le poids. Ce choix était lié à la définition des objectifs de l'essai OBEMO. L'objectif primaire était d'évaluer l'impact de la chirurgie de type bypass gastrique sur la pharmacocinétique de la morphine chez des sujets atteints d'obésité morbide. Par rapport à cet objectif, il n'y avait donc pas de nécessité d'inclure des patients non-obèses, et il aurait été très difficile d'inclure des sujets non-obèses dans l'étude. Par ailleurs, l'absence d'effet des covariables étudiées est à rapprocher d'un manque de puissance et d'une trop grande variabilité.

Néanmoins, compte-tenu de la dispersion des poids au sein la population étudiée, du « simple au double », de 94 à 180 kg avec une médiane à 117 kg, il nous semblait raisonnable de pouvoir **évaluer un effet covariable poids au sein d'une population de sujets obèses.**

D'un point de vue formel, le poids total et les autres descripteurs de poids, LBW, IBW, ABW ne montrent pas d'impact sur la pharmacocinétique de la morphine, et notamment les paramètres de clairance et de volume, au sein d'une population large de sujets obèses. Cette conclusion n'exclue pas l'effet des descripteurs de poids chez des sujets non obèses. En pratique, notre étude n'apporte d'arguments en faveur d'une modification d'une dose initiale de morphine entre un sujet obèse de 90 kg et un sujet de 140 kg par exemple. Ce point renforce la nécessité d'une titration chez le sujet obèse.

ETUDE N°3

Bardin C, Vekhoff A, Chast F, Legrand O, Treluyer JM, Urien S.

Population pharmacokinetics modeling of imatinib and N-desmethyl imatinib in patients with chronic myeloid leukemia - comparison of different size descriptors

Soumis à Cancer Chemotherapy and Pharmacology le 29 Août 2012

4.1. Contexte : imatinib et obésité

La question des relations entre l'obésité et la pharmacocinétique de l'imatinib est particulièrement intéressante car elle s'appuie sur deux constats actuels :

- La population de patients atteints de LMC comprend de plus en plus de patients obèses comme dans les autres catégories de population. L'imatinib a bouleversé le pronostic et la prise en charge des patients atteints de LMC. La survie a été significativement allongée et la qualité de vie profondément améliorée. La LMC est devenue une pathologie chronique ; l'un des corollaires est une proportion accrue de patients en surpoids voire obèses. Les essais de phase 1 ne comprenaient pas de patients obèses dans les cohortes étudiées. C'est le principe d'homogénéité des critères d'inclusions des études pharmacocinétiques dites « traditionnelles » à la différence des études de pharmacocinétique de population.

- Les études pharmacocinétiques de l'imatinib montrent une variabilité inter-individuelle élevée notamment sur la clairance, d'au moins 30 à 40%, et non totalement expliquée. Cette question de la variabilité est d'autant plus importante qu'une corrélation a été montrée entre les concentrations plasmatiques d'imatinib et la réponse hématologique dans la LMC. Des concentrations plasmatiques résiduelles inférieures à une valeur de 1 mg/L sont associées à un taux plus faible de réponse moléculaire majeure. Les concentrations sub-inhibitrices peuvent-être à l'origine d'échecs cliniques [Picard 2007, Larson 2008, Takahashi 2010]. Ces études sont à l'origine des contrôles réguliers des concentrations plasmatiques d'imatinib dans l'exploration des échecs cliniques, mais aussi de manière plus systématique, en « routine » chez un grand nombre de patients. C'est le principe du suivi thérapeutique pharmacologique. Le contrôle des concentrations, associé éventuellement à la recherche d'une mutation, peut permettre d'identifier la cause d'un échec clinique et éventuellement justifier une augmentation de la posologie d'imatinib en cas de sous-dosage. **Un deuxième moyen pour réduire la variabilité pharmacocinétique** est d'agir en amont, sur le schéma posologique. Comme pour la plupart des thérapies ciblées par voie orale, les posologies ont été développées avec des doses fixes et non des doses adaptées au poids ou à la surface corporelle par exemple, ce qui facilite évidemment la prise en charge des patients ambulatoires. Un schéma posologique à dose fixe est-il optimal ? Ce schéma est-il adapté au patient obèse ?

La pharmacocinétique de population est l'outil adapté pour répondre à ces questions. L'objectif est d'identifier des covariables susceptibles de diminuer la variabilité inter-individuelle. L'intégration d'une ou plusieurs covariables à un schéma posologique pourrait permettre de réduire la variabilité pharmacocinétique et donc potentiellement conduire à une optimisation du traitement. Plusieurs modèles de populations ont été publiés dans la LMC et dans les tumeurs GIST [Petain 2008, Widmer 2006, Schmidli 2005, Menon-Andersen 2009, Judson 2005] et différentes covariables ont été évaluées.

La question d'un descripteur de poids peut s'envisager de plusieurs façons :

- dose normalisée par le poids pour l'ensemble des patients, qu'ils soient obèses ou non.
- dose fixe chez le patient non-obèse et dose éventuellement modifiée au-delà d'un certain poids.
- Utilisation d'un autre descripteur de poids comme le LBW par exemple

Le modèle de Schmidli [2005] a été réalisé sur une cohorte de 371 patients adultes atteints de LMC (cohorte de l'étude IRIS) d'un poids moyen de 82 kg [40 - 169 kg] et identifie un nombre important de covariables : **poids**, sexe, clairance de la créatinine, albumine, taux d'hémoglobine et nombre de leucocytes. L'impact des covariables reste néanmoins faible puisque la variabilité de la clairance de l'imatinib montre une diminution très modérée, de 34% à 32 %, entre le modèle de base et le modèle final. **Un doublement du poids ne provoque qu'une augmentation de 12% de la clairance.** Le modèle met également en évidence un effet inter-occasion (IOC) entre J1 et J29 avec une diminution de la clairance et dont l'origine reste encore mal explicitée. Dans un autre modèle, pour les tumeurs GIST, l'IOC montre plutôt une tendance à une augmentation de la clairance sur 12 mois, en relation possible avec une évolution de la maladie. Les auteurs ne préconisent pas de modifier l'expression des schémas posologiques.

Le modèle décrit par Pétain et al. [2008] a été développé sur une cohorte de 33 enfants et 34 adultes atteints de tumeurs GIST avec un poids moyen pour le groupe adultes de 69 kg [45 - 100 kg] et très peu de patients obèses. Parmi les covariables sur CL/F, on note une corrélation positive avec le poids total et l'albumine, et une corrélation négative avec l' α -GP. L'étude avait également comme objectif d'explorer l'effet de plusieurs polymorphismes génétiques. L'intégration de l'ensemble des covariables au modèle permet une diminution de la variabilité de CL/F de 47 à 19%. Les covariables morphologiques et biologiques ne permettent cependant d'expliquer que la moitié de la variabilité pharmacocinétique et les auteurs préconisent plutôt l'utilisation du contrôle des concentrations plasmatiques d'imatinib dans le cadre d'un suivi thérapeutique pour

restreindre l'effet de la variabilité sur l'exposition plasmatique. Le modèle est le seul avec celui de Menon-Andersen [2009] qui intègre également le métabolite actif CGP 74588. On retrouve ainsi les mêmes covariables sur la clairance apparente du métabolite.

Le modèle de Widmer et al. [2006] a été développé sur une cohorte de 59 patients adultes, LMC et tumeurs GIST, d'un poids moyen de 71 kg [44 - 110 kg]. Les covariables identifiées sur la clairance sont le poids total, la taille, l'âge, le sexe et l' α -GP. L'intégration des covariables permet une diminution de la variabilité de la clairance de 45% à 36%. L'effet du poids semble plus important que dans l'étude de Pétain, puisque dans le modèle final, un doublement du poids provoque une augmentation de 99% de la clairance. Les auteurs recommandent plutôt l'expression d'une posologie en fonction du poids pour diminuer la variabilité sur la clairance.

L'étude de Menon-Andersen [2009] a été réalisée plus spécifiquement sur une cohorte de 26 enfants ou hommes jeunes atteints de LMC ou de tumeurs solides. Les doses d'imatinib étaient rapportées à la surface corporelle (recommandé dans le RCP chez l'enfant). Compte-tenu des différences d'âge, de 6 à 24 ans, les fourchettes de poids montraient d'importants écarts, de 14 à 119 kg. Le poids apparaît comme la seule covariable d'intérêt et permet une diminution de la variabilité de la clairance de 52% à 32%.

Enfin, l'étude de Judson et al. [2005] a été réalisée sur une cohorte de 43 patients adultes atteints de tumeurs GIST. La clairance montre une corrélation positive avec le poids et négative avec le nombre de leucocytes.

Pour l'ensemble des modèles, **le poids total apparaît comme une covariable significative sur la clairance**. L'effet sur la variabilité de la clairance varie selon les études, et l'impact du poids reste cependant restreint pour faire diminuer la variabilité et justifier de manière claire un schéma posologique intégrant le poids.

Aucune des études n'a évalué, ni comparé les performances de différents descripteurs de poids comme le poids de masse maigre LBW, le poids idéal IBW ou d'autres descripteurs. **L'objectif de notre étude était d'évaluer différents descripteurs de poids sur la pharmacocinétique de l'imatinib et de son métabolite actif, le N-desméthyl imatinib (CGP 74588) avec un modèle de pharmacocinétique de population chez des patients adultes atteints de LMC.**

Les prélèvements et les dosages plasmatiques d'imatinib ont été réalisés dans le cadre du suivi thérapeutique évoqué précédemment, chez des patients pour la plupart suivis en hôpital de jour d'hématologie. La population étudiée incluait des patients non-obèses, en surpoids et obèses.

4.2. Résultats : article n°3



Population pharmacokinetics of imatinib and N-desmethyl imatinib in patients with chronic myeloid leukemia – comparison of different size descriptors

| | |
|-------------------------------|--|
| Journal: | <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> |
| Manuscript ID: | Draft |
| Manuscript Type: | Original Article |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | Bardin, Christophe; Cochin hospital, AP-HP, Pharmacokinetics unit; Hôtel-Dieu hospital, AP-HP, Pharmacy Department Vekhoff, Anne; St-Antoine hospital, AP-HP, Haematology Department Chast, François; Hôtel-Dieu hospital, AP-HP, Pharmacy Department Legrand, Ollivier; St-Antoine hospital, AP-HP, Haematology Department Treluyer, Jean-Marc; INSERM Necker-Cochin, CIC-0901; Université Paris Descartes, EA-3620 Urien, Saik; INSERM Necker-Cochin, CIC-0901; Université Paris Descartes, EA-3620 |
| Keywords: | imatinib, population pharmacokinetics, obese patients, size descriptors, chronic myeloid leukemia |
| | |

Population pharmacokinetics of imatinib and N-desmethyl imatinib in patients with chronic myeloid leukemia – comparison of different size descriptors

Christophe BARDIN^{1,2}, Anne VEKHOFF³, François CHAST², Ollivier LEGRAND³, Jean-Marc TRELUYER^{4,5}, Saik URIEN^{4,5}

- 1) Pharmacokinetics Unit, Cochin hospital, AP-HP
- 2) Pharmacy Department, Hôtel-Dieu hospital, AP-HP
- 3) Haematology Department, St-Antoine hospital, AP-HP
- 4) CIC-0901, INSERM Necker-Cochin
- 5) EA-3620, Université Paris Descartes

Corresponding author:

Dr Christophe BARDIN
Pharmacokinetics Unit
Hôpital Cochin
27, Rue du Faubourg Saint-Jacques
75014 Paris, FRANCE
christophe.bardin@htd.aphp.fr
Tel. +33 1 42 34 82 95
Fax +33 1 42 34 88 60

Disclosures : none

Abstract

Purpose. The objective of this study was to develop a population pharmacokinetic model and investigate the effect of different size descriptors and other covariates on imatinib and its active metabolite CGP 74588 in patients with chronic myeloid leukemia (CML) over a wide range of weight.

Methods. Pharmacokinetic data were analyzed in 54 patients receiving different imatinib mesylate regimens and pharmacokinetic sampling included a minimum of two concentrations per patient. Plasma determination of imatinib and CGP 74588 was assayed by high performance liquid chromatography. Population pharmacokinetics was modelled using a non linear mixed effect model program (Monolix[®] version 3.2s).

Results. The pharmacokinetics of imatinib and CGP 74588 were satisfactorily described by an open one-compartment model with linear elimination. The final model predicts the imatinib CL/F and V/F in a 70 kg adult to be 8.4 L/h and 288 L, respectively. Clearance of imatinib and CGP 74588 were related to ideal body weight (IBW), predicted normal weight, height, lean body weight but not total body weight and IBW was the best size descriptor. Nevertheless, effect of IBW on clearance was moderate since it decreased between subject variability from 0.36 to 0.33.

Conclusions. The effect of size descriptors appeared to be small compared with the PK variability and no sufficiently pronounced to warrant dose adjustment. The best way to perfectly control the imatinib concentrations would be based on therapeutic drug monitoring as it has been proposed for the management of CML.

Keywords: Imatinib; Population pharmacokinetics; Obese patient; Size descriptors; Chronic myeloid leukemia

Introduction

Imatinib mesylate (STI571, Glivec, Gleevec) is a selective inhibitor of the Bcr-Abl protein tyrosine kinase involved in the chronic myeloid leukemia (CML) pathogenesis. It was the first tyrosine kinase inhibitor (TKI) approved for first-line treatment for all phases of CML and has revolutionised the treatment and prognosis of CML [1-3]. It is also approved for gastrointestinal stromal tumors (GIST).

The agent, administered orally, has approximately 98% oral bioavailability, achieves maximum plasma concentration approximately 2–4 hours after ingestion, and has a plasma half-life of approximately 18 hours. Imatinib is approximately 95% bound to human plasma proteins, mainly albumin and α 1-acid glycoprotein. Imatinib is metabolised in the liver predominantly by the cytochrome CYP3A4 to its N-demethylated derivative (N-desmethyl imatinib, CGP 74588) which shows comparable pharmacological activity *in vitro* to the parent drug. Elimination half-life of CGP 74588 is approximately 40 hours [4-5]. Imatinib is excreted mainly via the faeces, mostly as metabolites. Unchanged imatinib accounted for 20% of the recovered dose in the faeces and CGP 74588 accounted for another 20%; the remaining portion comprised oxidised derivatives of imatinib and CGP 74588 [1, 4, 6].

Despite the successes of imatinib in treating CML, some patients' responses to treatment are inadequate. In the IRIS trial, approximately 30% of patients newly diagnosed in chronic phase did not achieve a complete cytogenetic response within 1 year of treatment [7]. In addition, approximately 10% of patients experienced relapse during 5-years of follow-up [8-9]. Potential mechanisms associated with inadequate response include: Bcr-Abl kinase domain mutations, Bcr-Abl or Ph chromosome amplification, clonal evolution, inadequate plasma concentration due to pharmacokinetic variability or non-compliance, variations in expression of drug transport proteins [10]. Lower responses rates have been correlated with low trough imatinib plasma concentrations (<1,000 ng/mL) [11-13]. Thus, maintaining an adequate plasma imatinib concentration is essential to achieve a favorable therapeutic response. Preliminary data suggest that early dose escalation in patients with low concentrations may restore molecular response [14]. The additional monitoring of the active metabolite CGP 74588 may also be considered [15]. Since this correlation was established, the question of pharmacokinetic variability is of major importance to explain excessive or subtherapeutic concentrations. Drug monitoring of imatinib is recommended to detect subtherapeutic concentrations [11]. Several population pharmacokinetic models have been reported in CML and GIST patients, and taking into account significant covariates should decrease between subject variability and optimize dosing regimen and drug safety [16-20]. Particularly, few pharmacokinetic studies have included patients with a wide range of weights.

Obesity is a worldwide problem and CML patients are more and more concerned since overall survival is dramatically increased in these patients. Physiologic changes in obesity can alter both the volume of distribution and clearance of many drugs [21-24]. The fixed dose regimen has been validated for imatinib but weight is known to be a significant covariate in imatinib clearance [16-19]. The objectives of this study were to develop a population pharmacokinetic model for imatinib in patients with CML over a wide range of body weights, and to evaluate more specifically different size descriptors.

Methods

Study design.

Adults patients with CML attending the outpatient unit of the Department of Haematology were included in the study. Some patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL) were also included. Patients were treated orally with imatinib mesylate for at least one month so they were at steady-state. Whole blood was collected in heparinized tubes and centrifuged within 30 min at 4,000 x g for 15 min, and plasma was transferred into glass tubes at -20°C until analysis.

Dose regimens ranged 200 mg/d to 800 mg/d according to hematologic, cytogenetics and molecular responses and clinical tolerance. Dosage regimens were once a day except for 800 mg dosage (400 mg bid).

Patients with a wide range of weights were included to evaluate body size descriptors. According to different guidelines [25-26], imatinib drug monitoring was done to evaluate risk of subtherapeutic trough or excessive concentrations. Ethics committee approval and patient consent are not compulsory in France in order to use therapeutic drug monitoring data, and thus they were not collected.

One or two blood samples per patient were drawn at every visit, including trough levels just before intake (between 12 and 24 h after previous intake) and between 2 and 4 h after imatinib intake (peak concentration).

Precise time elapsed between administration and sampling time, dosage regimen, age, bodyweight (BW), height (HT), serum creatinine were recorded. Whole blood was collected in heparinized tubes and centrifuged within 30 min at 4,000 x g for 15 min and plasma was transferred into glass tubes and stored at -20 °C until analysis. The size descriptors : body mass index (BMI), ideal body weight (IBW), lean body weight (LBW) and predicted normal weight (PNW) were calculated as follows :

$$\text{BMI} = \text{BW} / (\text{HT}/100)^2$$

$$\text{IBW} = 45.4 + 0.89 \times (\text{HT} - 152.4) + 4.5 \text{ (if male) [27]}$$

$LBW = 9270 \times BW / [6680 + (216 \times BMI)]$ for males and $9270 \times BW / [8780 + (244 \times BMI)]$ for females [28]

$PNW = (1.57 \times BW) - (0.0183 \times BMI \times BW) - 10.5$ for males and $(1.75 \times BW) - (0.0242 \times BMI \times BW) - 12.6$ for females [29]

Abbreviations: BW, body weight (kg); HT, height (cm).

Creatinine clearance was estimated by the Cockcroft index:

Cockcroft index = $BW \times (140 - \text{age} / SC_R) \times 1.04$ if female $\times 1.23$ if male (SC_R , serum creatinine $\mu\text{mol/L}$),

Glomerular filtration rate normalised for body surface area was estimated by the MDRD following equation :

$MDRD = 186 \times SC_R^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742$ if female $\times 1.212$ if african american (SC_R , serum creatinine mg/dL).

Imatinib dosage was expressed in imatinib base from mesylate salt.

Bioassay

Imatinib mesylate, N-desmethyl imatinib (CGP 74588) and CGP 53716 (internal standard) were kindly provided by Novartis Pharma (Basel, Switzerland). Plasma concentrations of imatinib and CGP 74588 were determined using a validated high-pressure liquid chromatography (HPLC) assay with UV absorbance. A solid phase extraction (SPE) using a modified technique described by Bakhtiar et al. [30] was developed and performed as follows : SPE-cartridges Bond-Elut[®] C18 (500 mg, 3 mL) were pre-conditioned with methanol (2 mL) followed by water (2 mL). 500 μL of plasma sample (calibrators, controls and samples) was spiked with 30 μL CGP 53716. The resulting solution was vortexed and 500 μL was loaded onto the pre-conditioned SPE cartridges then washed with HCl 0.01 N (2 mL) then methanol-distilled water (5:95, V/V). Analytes were eluted by 0.5 mL methanol-HCl 1N (95:5, V/V) and evaporated to dryness at 30°C under a constant and slow flow of nitrogen gas. The residue was reconstituted in 100 μL of mobile phase and 50 μL was then injected onto a C8 Lichrosorb[®] column (250 x 4.6 mm ID, 7 μm). Flow rate was set at 1 mL/min and compounds were detected at 262 nm on a Dyonex Ultimate 3000 variable-wavelength detector. Retention times for internal standard (CGP 53716), imatinib and CGP 74588 were respectively 4.7 min, 8.9 min and 14.2 min. Lower limits of quantification were 0.1 and 0.05 mg/L respectively for imatinib and CGP 74588. Based on quality control samples, intraday and between-days precision and accuracy were less than 10% over the entire range of quantification. The mean absolute recoveries for imatinib and CGP 74588 were 77 and 72 % respectively.

Population pharmacokinetic modelling.

Data were analysed using the nonlinear mixed effect modelling software program Monolix[®] version 3.2.5 [31] (<http://wfn.software.monolix.org>). Parameters were estimated by computing the maximum likelihood estimator of the parameters without any approximation of the model (no linearization) using the stochastic approximation expectation maximization (SAEM) algorithm combined to a MCMC (Markov Chain Monte Carlo) procedure. The number of MCMC chains was fixed to 10 for all estimations. A constant error model was used to describe the residual variability, and the between-subject variabilities (BSV) were ascribed to an exponential error model. Parameter shrinkage was calculated as $\{1 - \text{sd}(\eta)/\omega\}$, where $\text{sd}(\eta)$ and ω are the standard deviation of individual η parameters and the population model estimate of the BSV respectively. Data below the limit of quantification (BLQ) were considered as left-censored data by the Monolix[®] program. The Likelihood Ratio Test (LRT) including the log-likelihood, the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC) was used to test different hypotheses regarding the final model, covariate effect on pharmacokinetic parameter(s), residual variability model (proportional versus proportional plus additive error model), structure of the variance-covariance matrix for the BSV parameters. The normalized prediction distribution errors (NPDE) metrics and the visual predictive check (VPC) were used as the main diagnostic tools to evaluate the final model. The mean (m) and variance (v) of the NPDE must be 0 and 1 respectively with a normal distribution. Diagnostic graphics and other statistics were obtained using a R program [32] (RfN, <http://wfn.sourceforge.net/>). The pharmacokinetics of imatinib and CGP 74588 were studied sequentially. Imatinib PK model was established, then the parameters of the integrated parent-metabolite model were estimated.

Results

From the 54 patients investigated, 279 imatinib plasma concentrations and 233 CGP 74588 plasma concentrations were available for analysis. Patients characteristics are summarized in Table 1. An open one-compartment model adequately described imatinib pharmacokinetics. The parameters of the model were k_a , V/F , CL/F , $V_m/f_m/F$, $CL_m/f_m/F$, i.e., the apparent volume and clearance terms for the parent and metabolite respectively, where F and f_m are the unknown bioavailability and metabolic fraction. BSV was estimated for all structural parameters with a significant covariance term between the clearance (CL/F) and volume of distribution (V/F). Residual variability was described by a constant error model. A between-occasion variability (0.61) was

observed for V/F. At this step, CL/F was 8.5 L/h (relative standard error, rse 6%) and the corresponding BSV was 0.34 (rse 14%).

No covariate effect was observed on the absorption rate constant (Ka). The main covariate effects for CL/F and V/F were size effects LBW, HGT, PNW and IBW. Finally IBW was the best size descriptor for clearance and volume parameters. Table 2 summarizes the model building steps. The pharmacokinetic parameters were allometrically normalized for IBW to a 70 kg individual as follows,

$$P_i = P_{\text{TYPICAL}} \times (\text{IBW}_i/70)^{\text{PWR}},$$

where i denotes the ith individual. The PWR exponents were $\frac{3}{4}$ and 1 for the clearance and volume terms respectively. This significantly decreased the BIC criterion by 4.5 units and improved the predictive performance of the model (not shown).

Renal function descriptors (SC_R, Cockcroft or MDRD) did not show any significant effect on imatinib pharmacokinetics.

The analysis of both plasma imatinib and CGP74588 required an additional compartment. The additional parameters were V_m/f_m/F and CL_m/f_m/F (apparent volume and clearance of CGP 74588), where f_m is the apparent fraction of imatinib converted into CGP74588. The corresponding model is depicted in Fig. 1. Only BSV on CL/F and CL_m/f_m/F could be estimated with a covariance term. A between-occasion variability was significant on the parent distribution volume. IBW remained the best covariate when applied to all volume and clearance terms. The final covariate model was then

$$\text{CL/F (L/h)} = 8.4 * (\text{IBW}/70)^{0.75}$$

$$\text{V/F (L)} = 288 * (\text{IBW}/70)^1 .$$

$$\text{CL}_m/\text{f}_m/\text{F (L/h)} = 41.8 * (\text{IBW}/70)^{0.75}$$

$$\text{V}_m/\text{f}_m/\text{F (L)} = 78 * (\text{IBW}/70)^1 .$$

Using this model, the BSVs on CL/F and CL_m/f_m/F decreased from 0.36 and 0.48 to 0.33 and 0.42. Table 3 summarizes the final population pharmacokinetic estimates. Most of the parameters were well estimated with low relative standard errors. The empirical Bayesian estimate shrinkages were generally low, except for V/F.

The diagnostic plots, including the NPDE residuals, are depicted in Fig. 2. The results of the visual predictive check (VPC), based on 200 simulations of the final model, are depicted in Fig. 3. As shown, the observed concentrations were well distributed around the median simulated line.

Discussion

The pharmacokinetics of plasma imatinib and its active metabolite CGP 74588 in patients with CML were satisfactorily described by an open one-compartment model with linear elimination.

The final model predicts the imatinib CL/F and V/F in a 70 kg adult to be 8.4 L/h and 288 L, respectively. This estimate of CL/F compares well with the values of imatinib reported in CML patients, 11.2 to 13.8 L/h [4, 19, 33] and GIST patients, 7.3 to 10.3 L/h [16-17, 20]. V/F was also close to reported values in CML adults patients, 252 to 295 L [4, 19, 33] and GIST patients, adult and children, 184 to 255 L [16-17, 20].

The BSV of CL/F from the basic model, 0.36, was consistent with other reported values, 0.34 in CML adult patients from the IRIS trial [19]. BSV seems to be higher in GIST patients, 0.52 [17] and 0.47 [16].

In the final model, CL/F and CL/fm/F were related to IBW, PNW and LBW but not BW. IBW was the best size-descriptor to significantly influence CL/F and CL/fm/F decreasing the BSV from 0.36 to 0.33 and from 0.48 to 0.42 respectively. BW demonstrated a significant and rather moderate effect on CL/F and V/F in most previous pharmacokinetic studies but alternative size descriptors as IBW, LBW or PNW were not evaluated in these studies. For example, in adult patients with CML, BW demonstrated a small effect for CL/F and V/F decreasing BSV from 0.34 to 0.32 and 0.31 respectively [19]. Imatinib was more strongly related with body weight for CL in adult and children in GIST patients [16, 18, 20]. The BW effect on CL/F reported by Petain resulted in a huge decrease in the BSV, from 0.47 to 0.19, because this study included children and adults.

This study is the first imatinib population pharmacokinetic analysis comparing different size descriptors. Our results indicate that IBW, PNW and LBW were better size descriptors than BW for volume and clearance terms. IBW and LBW can be considered as very closed size descriptors that compensates for excess fat mass [23]. PNW is a relatively new size descriptor derived in 2004 [29], specifically to overcome some of the limitations associated with the alternative size descriptors.

It represents the expected normal weight of obese individuals as the sum of their lean body mass and their predicted “normal” fat mass excluding excess fat mass. LBW with an allometric exponent performed better than BW to describe clearance of drugs in studies that included overweight or obese patients [21, 33-34]. More specifically, LBW as a covariate on CL and as a weight estimator is consistent with observations for a number of other agents that are predominantly eliminated by the liver [34]. In oncology, the same kind of results was obtained with docetaxel and doxorubicin [22].

In our population of CML adult patients with a wide range of weights, obese and non-obese patients, size estimators explained a small part of the BSV. Thus, body-size-based dosing of imatinib might be not superior than fixed dosing and does not seem to be an useful alternative in obese or overweight patients. Also, most of oral TKIs are commonly administered with fixed doses.

As suggested by Petain [16], the only way to control the imatinib concentrations would be based on therapeutic drug monitoring as has been proposed for the management of CML [11-12, 35-36]. Also, the high prevalence of non-compliance of imatinib [37] argues for therapeutic education and drug monitoring.

Conclusion

In a population of CML patients over a wide range of weight, apparent clearance and volume of distribution of imatinib and CGP 74588 were related to the ideal body weight on an allometric basis. However, these effects induced only a small decrease in the pharmacokinetic variability and not sufficient to recommend dosage guidelines based on body size. This supports therapeutic drug monitoring to individualise dosage regimen.

References

1. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al (2002) Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 8(5):935-42
2. Druker BJ, Lydon NB (2000) Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 105(1):3-7
3. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J, Lydon NB (1996) Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 2(5):561-566
4. Peng B, Lloyd P, Schran H (2005) Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 44(9):879-894
5. Le Coutre P, Kreuzer KA, Pursche S, Bonin M, Leopold T, Baskaynak G, Dorken B, Ehninger G, Ottmann O, Jenke A, Bornhauser M, Schleyer E (2004) Pharmacokinetics and cellular uptake of imatinib and its main metabolite CGP74588. *Cancer Chemother Pharmacol* 53(4):313-323
6. Gschwind HP, Pfaar U, Waldmeier F, Zollinger M, Sayer C, Zbinden P, Hayes M, Pokorny R, Seiberling M, Ben-Am M, Peng B, Gross G (2005) Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 33(10):1503-1512
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al (2003) Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348(11):994-1004
8. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM (2009) Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia : what is the optimal strategy ? *Mayo Clin Proc* 84(2):161-169
9. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al (2006) Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355(23):2408-17
10. Le Coutre P, Schwarz M, Kim D (2010) New developments in tyrosine kinase inhibitor therapy for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 16(6):1771-1780
11. Picard S, Titier K, Etienne G et al (2007) Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 109(8):3496-3499
12. Takahashi N, Wakita H, Miura M et al (2010) Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical responses in japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 88(6):809-813
13. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, Gathmann I, Wang Y, IRIS (International Randomized Interferon vs STI571) Study Group (2008) Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 111(8):4022-4028
14. Yeung DT, Osborn MP, White DL et al (2010) Selective escalation of imatinib therapy and early switching to nilotinib in *de novo* chronic phase CML patients: interim results from the TIDEL-II trial [abstract] *Blood* 116:Abstract 209
15. Delbaldo C, Chatelut E, Re M, Deroussent A, Seronie-Vivien S, Jambu A, Berthaud P, Le Cesne A, Blay JY, Vassal G (2006) Pharmacokinetic– pharmacodynamic relationships of imatinib and its main metabolite in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 12(20 Pt 1):6073-6078
16. Petain A, Kattygnarath D, Azard J et al (2008) Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of imatinib in children and adults. *Clin Cancer Res* 14(21):7102-7109

17. Menon-Andersen D, Mondick JT, Jayaraman B et al (2009) Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. *Cancer Chemother Pharmacol* 63(2):229-238
18. Widmer N, Decosterd LA, Csajka C et al (2006) Population pharmacokinetics of imatinib and the role of α_1 -acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 62(1):97-112
19. Schmidli H, Peng B, Riviere GJ, Capdeville R, Hensley M, Gathmann I, Bolton AE, Racine-Poon A (2005) Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *Br J Clin Pharmacol* 60(1):35-44
20. Judson I, Ma P, Peng B et al (2005) Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour : a retrospective population pharmacokinetic study over time. EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Cancer Chemother Pharmacol* 55(4):379-386
21. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ (2010) Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in human. *Clin Pharmacokinet* 49(2):71-87
22. Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH et al (2010) Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol* 25(30):4707-13
23. Green B, Duffull SB (2004) What is the best size descriptor to use the pharmacokinetic studies in obese ? *Br J Clin Pharmacol* 58(2):119-133
24. Cheymol G (2000) Effects of obesity on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 39(3):215-31
25. Bouchet S, Royer B, Le Guellec C, Titier K (2010) Therapeutic drug monitoring of tyrosine-kinase inhibitors in the treatment of chronic myelogenous leukaemia: interests and limits. *Therapie* 65(3):213-8
26. Teng JF, Mabasa VH, Ensom MH The role of therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia and metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. *Ther Drug Monit* 2012 34(1):85-97
27. Devine D (1974) Case study number 25 gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 8:650-5.
28. Janmahasatian S, Duffull SB, Chagnac A, Kirkpatrick CMJ, Green B (2008) Lean body mass normalizes the effect of obesity on renal function. *Br J Clin Pharmacol* 65(6):964-65
29. Duffull S, Dooley M, Green B, Poole S, Kirkpatrick C (2004) A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet* 43(15):1167-78
30. Bakhtiar R, Khemani L, Hayes M, Bedman T, Tse F (2002) Quantification of the anti-leukemia drug STI571 (Gleevec) and its metabolite (CGP 74588) in monkey plasma using a semi-automated solid phase extraction procedure and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 28(6):1183-1194
31. Kuhn E, Lavielle M (2005) Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Comput Stat Data Analysis* 49:1020-30
32. R Development Core R, Team R (2009) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria
33. McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CMJ, Green B (2012) The relationship between drug clearance and body size; *Clin Pharmacokinet* 51(5):319-330
33. Peng B, Hayes M, Resta D et al (2004) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* 22(5):935-42
34. Morgan DJ, Bray KM (1994) Lean body mass as a predictor of drug dosage. *Clin Pharmacokinet* 26(4):292-307

35. Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, Molimard M, Mahon FX (2009) Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 23(9):1537-1544
36. Kawaguchi T, Hamada A, Hirayama C, Nakashima R, Nambu T, Yamakawa Y, Watanabe H, Horikawa H, Mitsuya H, Saito H (2009) Relationship between an effective dose of imatinib, body surface area, and trough drug levels in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 89(5):642-648
37. Marin D, Bazeos A, Mahon FX et al (2010) Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 28(14):2381-2388

Table 1 Characteristics of the 54 patients (31 males, 23 females)

| Characteristic | Mean | Median | Range |
|--------------------------------------|------|--------|--------------|
| Age (year) | 53.2 | 54.0 | 19 - 80 |
| Height (cm) | 169 | 169 | 145 - 187 |
| Bodyweight (kg) | 78.8 | 75.0 | 48.5 - 140.0 |
| Lean body weight (kg) | 52.7 | 52.5 | 33.9 - 81.4 |
| Ideal bodyweight (kg) | 63.0 | 62.2 | 38.8 - 80.7 |
| Predicted normal weight (kg) | 70.5 | 68.8 | 49.8 - 104.0 |
| Body mass index (kg/m ²) | 27.4 | 26.2 | 17.8 - 51.4 |
| Serum creatinine (μM) | 89 | 83 | 52 - 302 |
| Cockroft index (mL/min) | 96 | 91 | 17 - 186 |
| MDRD (mL/min/1.73 m ²) | 91 | 89 | 22 - 200 |

Table 2 Pharmacokinetic model building : effect of covariates

| Model | Relationship(s) | BIC |
|---|--|-----|
| Imatinib | | |
| 0. Base | NA | 543 |
| 1. LBW on CL/F, V/F | $CL/F = \theta * (LBW/60)^{0.75}$ $V/F = \theta * (LBW/60)^1$ | 542 |
| 2. PNW on CL/F, V/F | $CL/F = \theta * (PNW/70)^{0.75}$ $V/F = \theta * (PNW/70)^1$ | 541 |
| 3. HGT on CL/F, V/F | $CL/F = \theta * (HGT/1.70)^\beta$ $V/F = \theta * (HGT/1.70)^\beta$ | 541 |
| 4. IBW on CL/F, V/F | $CL/F = \theta * (IBW/70)^{0.75}$ $V/F = \theta * (IBW/70)^1$ | 538 |
| Imatinib + CGP 74588 | | |
| 0. Base | NA | 456 |
| 1. LBW on CL/F, $CL_m/f_m/F$, V/F, $V_m/f_m/F$ | $CL/F = \theta * (LBW/60)^{0.75}$, $CL_m/f_m/F = \theta * (LBW/60)^{0.75}$ $V/F = \theta * (LBW/60)^1$, $V_m/f_m/F = \theta * (LBW/60)^1$ | 454 |
| 2. HGT on CL/F, $CL_m/f_m/F$, V/F, $V_m/f_m/F$ | $CL/F = \theta * (HGT/1.7)^\beta$, $CL_m/f_m/F = \theta * (HGT/1.7)^\beta$ $V/F = \theta * (HGT/1.7)^\beta$, $V_m/f_m/F = \theta * (HGT/1.7)^\beta$ | 453 |
| 3. PNW on CL/F, $CL_m/f_m/F$, V/F, $V_m/f_m/F$ | $CL/F = \theta * (PNW/70)^{0.75}$, $CL_m/f_m/F = \theta * (PNW/70)^{0.75}$ $V/F = \theta * (PNW/70)^1$, $V_m/f_m/F = \theta * (PNW/70)^1$ | 453 |
| 4. IBW on CL/F, $CL_m/f_m/F$, V/F, $V_m/f_m/F$ | $CL/F = \theta * (IBW/70)^{0.75}$, $CL_m/f_m/F = \theta * (IBW/70)^{0.75}$ $V/F = \theta * (IBW/70)^1$, $V_m/f_m/F = \theta * (IBW/70)^1$ | 451 |

Key : BIC, Bayesian information criterion ; HGT, height in m ; BW, bodyweight in kg ; IBW, ideal body weight ; LBW, lean body weight ; PNW, predicted normal weight ; θ , typical value of parameter ; β , influential covariate parameter ; V/F, CL/F, $V_m/f_m/F$, $CL_m/f_m/F$, apparent volume and clearance terms for imatinib and CGP 74588 respectively (where F and f_m are the unknown bioavailability and metabolic fraction) ; NA, not applicable

Table 3 Parameter estimates of the final population imatinib and CGP 74588 model in 54 CML patients.

Parameters are normalized after a 70 kg patient ideal body weight according to allometric scaling

| Parameter | Covariate effect | Estimate (%rse) | η (%rse) [shrinkage] or BOV correlations, $r(\eta, \eta)$ |
|--|------------------|-----------------|--|
| Imatinib | | | |
| CL/F (L/h/70 kg IBW) | typical value | 8.42 (5) | 0.33 (7) [0.18] |
| | $(IBW/70)^{3/4}$ | 0.75 (NA) | $r(\eta_{CL}, \eta_V) = 0.81$ |
| V/F (L/70 kg IBW) | typical value | 288 (7) | 0.61 (10) [0.30] (BOV) |
| | $(IBW/70)^1$ | 1 (NA) | |
| ka (h^{-1}) | NA | 1 (1) | NA |
| σ , additive (mg/L) | NA | 0.44 (6) | NA |
| CGP74588 | | | |
| CL _m /f _m /F (L/h/70 kg IBW) | typical value | 41.8 (7) | 0.42 (10) [0.16] |
| | $(IBW/70)^{3/4}$ | 0.75 (NA) | |
| V _m /f _m /F | typical value | 77.7 (20) | NA |
| | $(IBW/70)^1$ | $(IBW/70)^1$ | |
| σ , additive (mg/L) | NA | 0.14 (5) | NA |

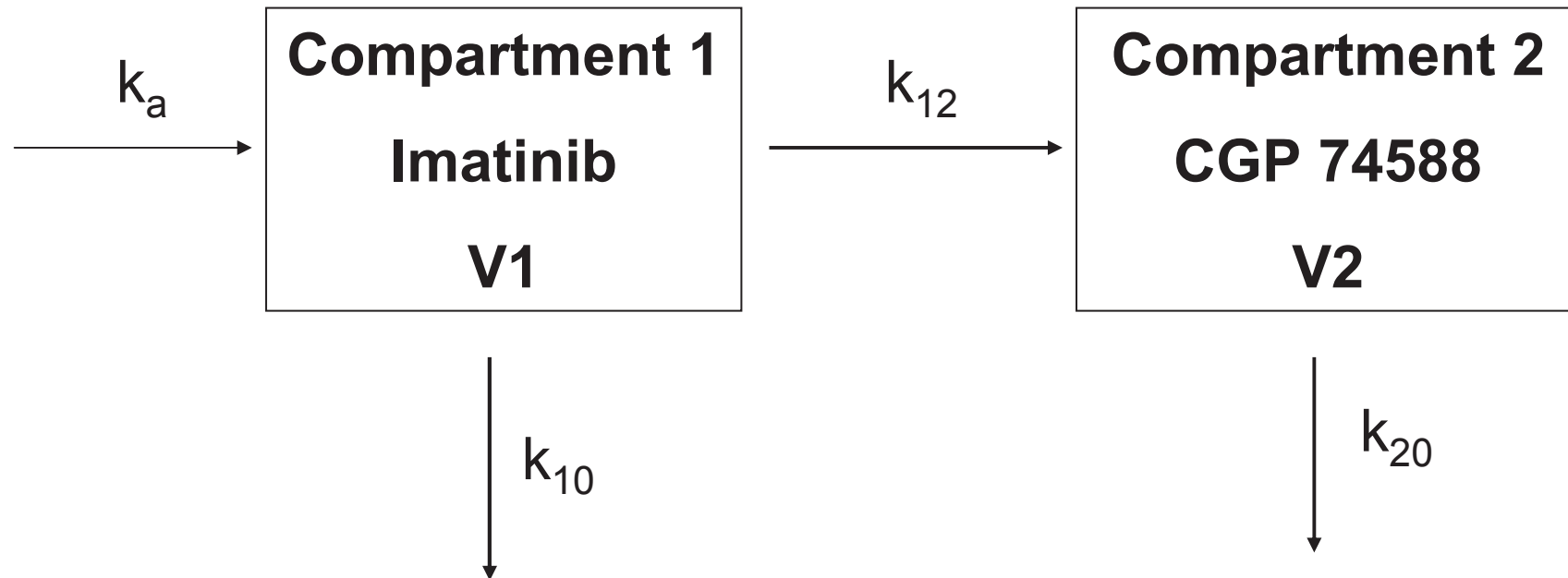
Key : %rse, percent relative standard error ; η , between-subject variability ; σ , residual variability ; BOV, between-occasion variability; CL/F, elimination clearance ; V/F, volume of distribution; ka, absorption rate constant ; the subscript "70" indicates the parameter estimates are normalized to a 70 kg ideal body weight; f_m, apparent fraction of imatinib converted into CGP 74588; F, unknown bioavailability

Figures captions

Fig. 1 Pharmacokinetics model of imatinib and CGP 74588

Fig. 2 Diagnostic plots for the final population pharmacokinetic model including the imatinib (red circles) and metabolite CGP 74588 (green triangles) data in log scale, left, observed (DV) vs. model predicted concentrations (Pred_pop) ; middle, observed (DV) vs. individual predictions (Pred_ind_saem) ; right, NPDE vs. population predicted concentrations (Pred_pop)

Fig. 3 Visual predictive checks for the final population model, imatinib (left), CGP 74588 (right). The solid and dashed lines denote the median and 5th and 95th percentiles of 400 Monte Carlo simulated concentrations from the final model. The data have been normalized for a 400 mg imatinib mesylate once-a-day regimen

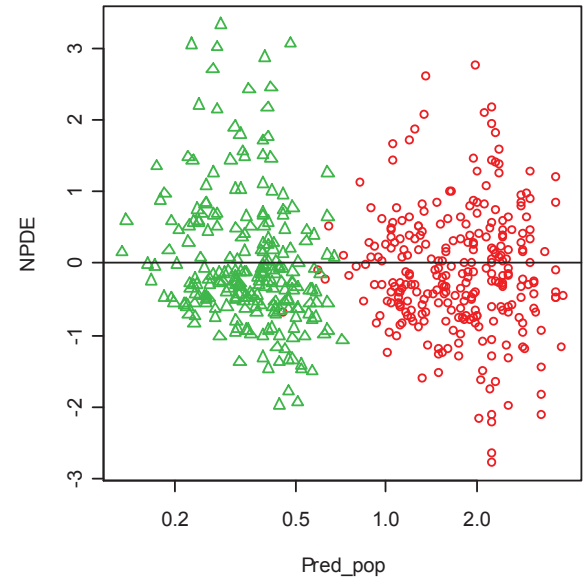
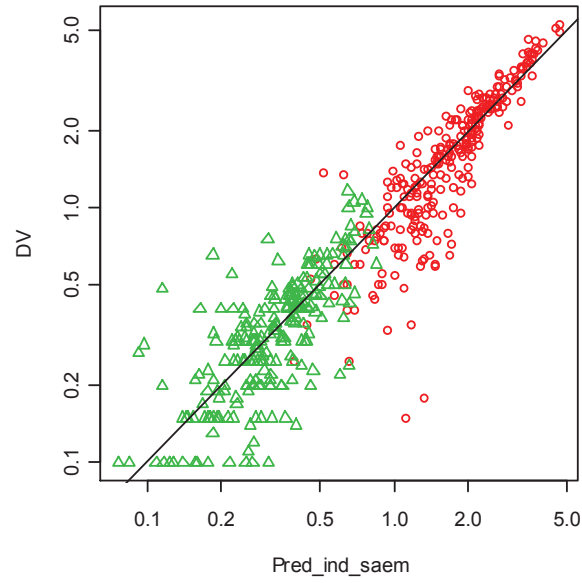
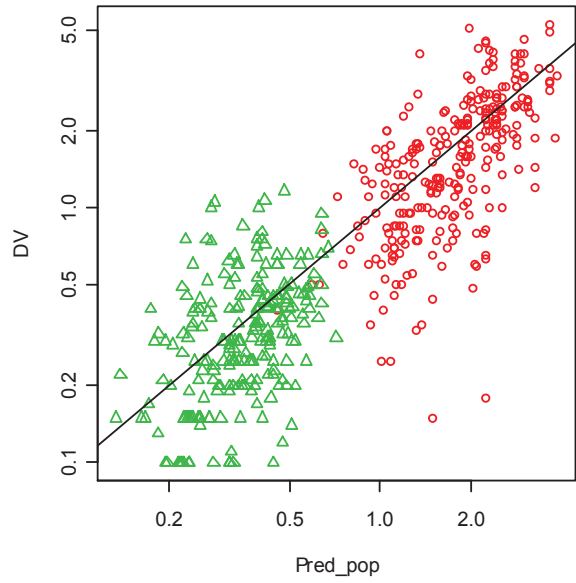


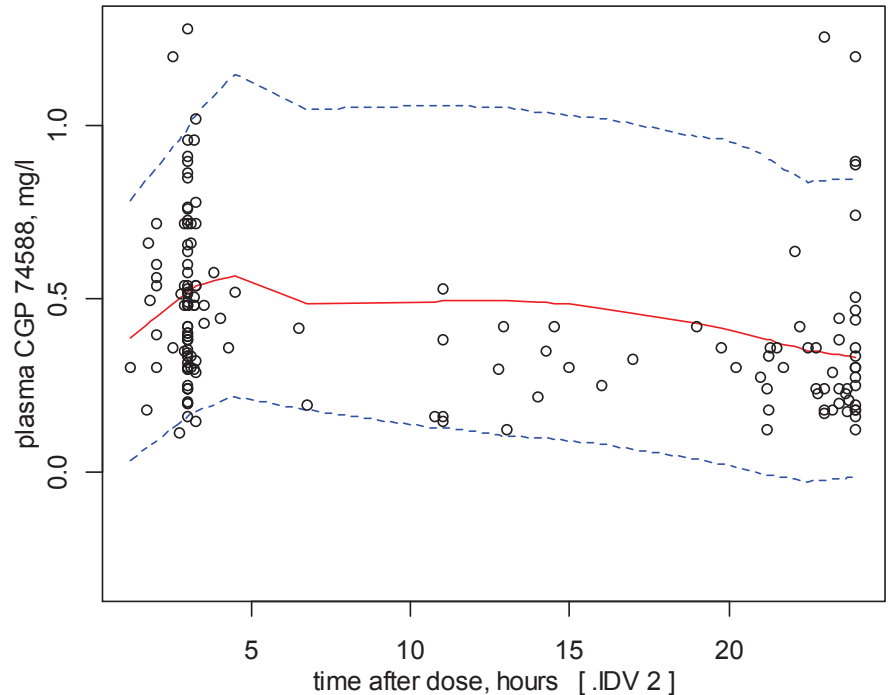
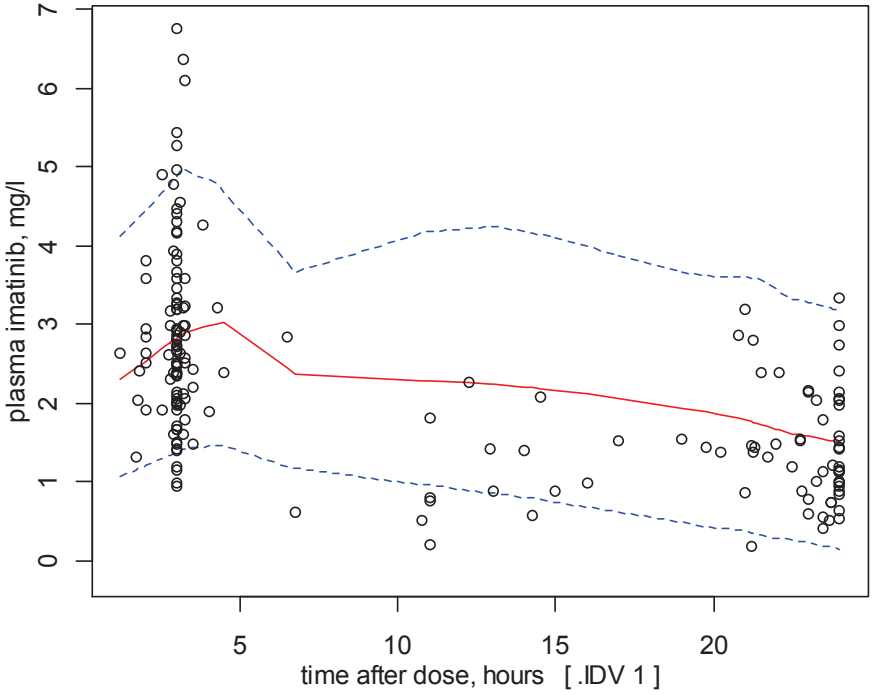
Imatinib clearance $CL/F = (k_{10} + k_{12})V1$

CGP 74588 clearance $CL/fm/F = V2 \times k_{20}$

where fm is the apparent fraction of imatinib converted into CGP 74588

$$fm = k_{12}/(k_{12} + k_{10})$$





4.3. Résultats : figures complémentaires à l'étude soumise à publication (Cancer Chemother Pharmacol)

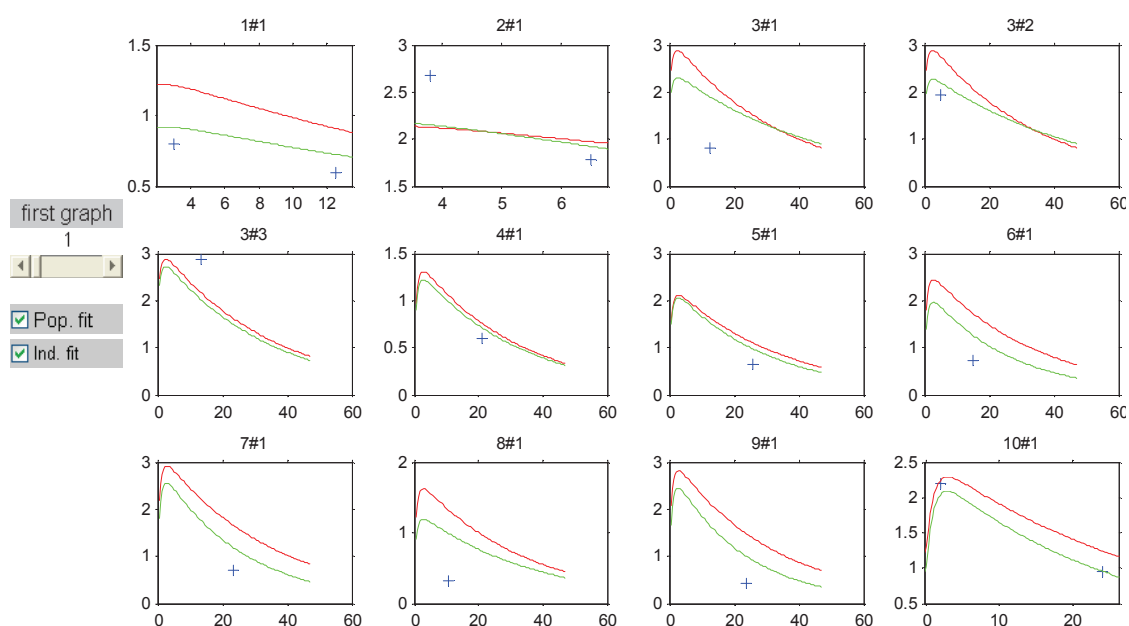


Figure 26. Concentrations plasmatiques d'imatinib (composé parent) (mg/L) en fonction du temps (h) : extrait (n=12) des prédictions individuelles bayésiennes (en vert) et des prédictions de population (en rouge)

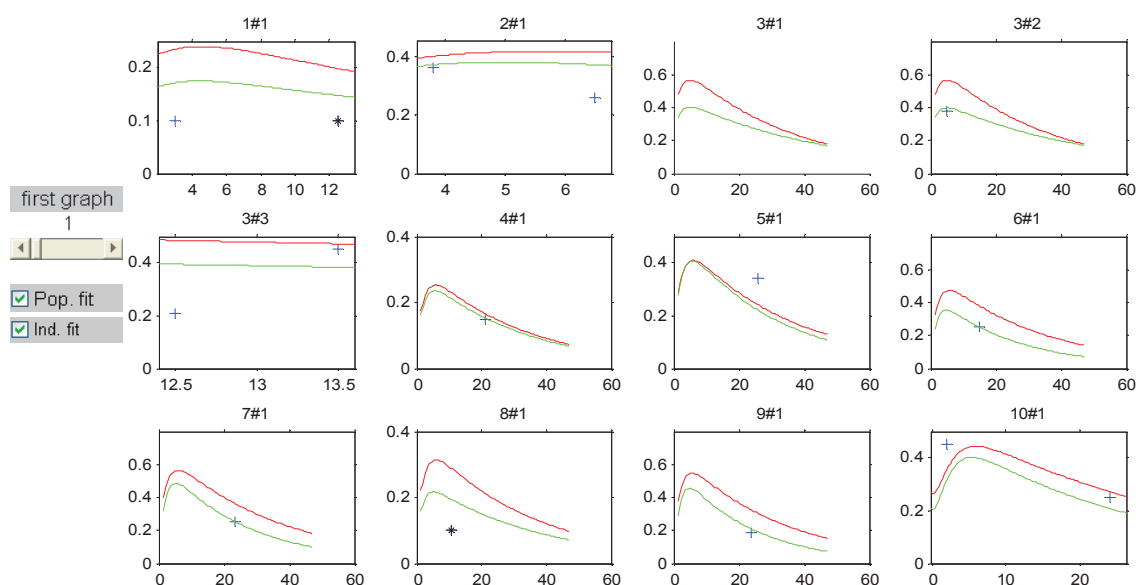


Figure 27. Concentrations plasmatiques du CGP 74588 (métabolite) (mg/L) en fonction du temps (h) : extrait (n=12) des prédictions individuelles bayésiennes (en vert) et des prédictions de population (en rouge)

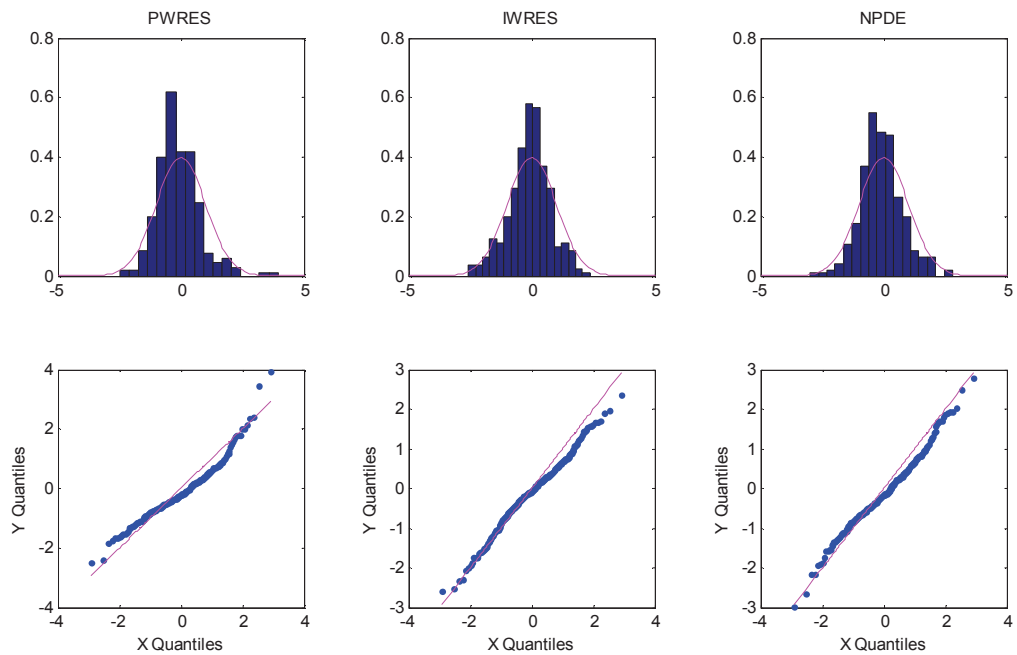


Figure 28. Modèle intégré final pour l'imatinib : distribution des résidus

Les résidus dans le modèle doivent suivre une loi normale (WRES : résidus pondérés avec IWRES : résidus individuels pondérés ; NPDE Normalized prediction distribution errors). Les figures du bas correspondent aux « droites de Henry » : hypothèse de normalité de la distribution des résidus

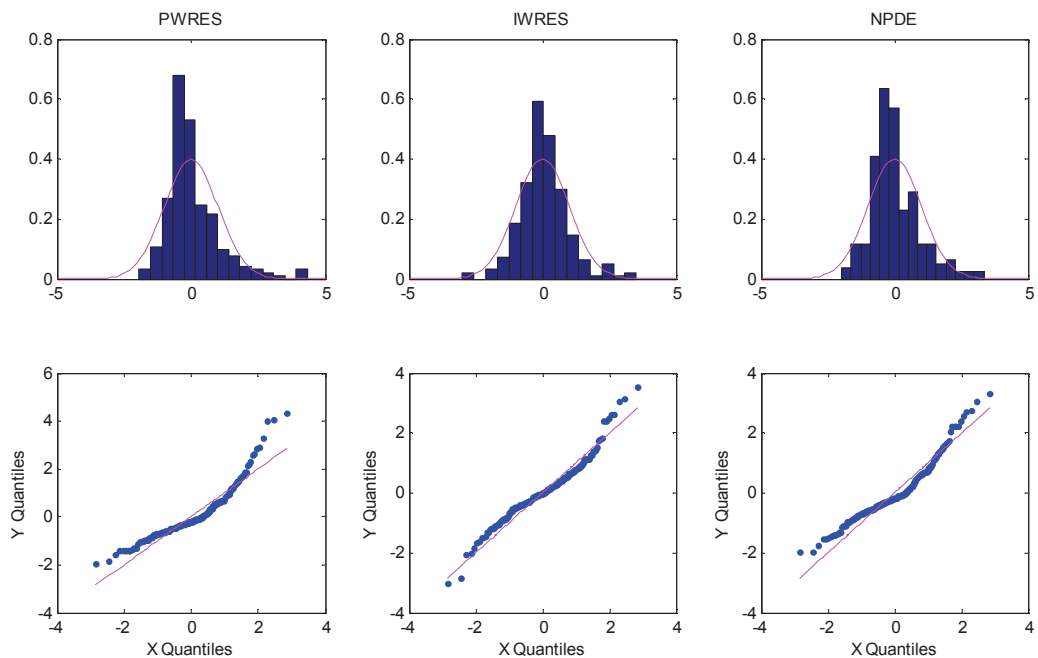


Figure 29. Modèle intégré final pour le CGP 74588 (métabolite de l'imatinib) : distribution des résidus

Les résidus dans le modèle doivent suivre une loi normale (WRES : résidus pondérés avec IWRES : résidus individuels pondérés ; NPDE Normalized prediction distribution errors). Les figures du bas correspondent aux « droites de Henry » : hypothèse de normalité de la distribution des résidus

4.4. Eléments complémentaires de discussion

En complément de la discussion intégrée dans le manuscrit soumis à publication, d'autres éléments de discussion peuvent-être évoqués.

1/ Comme indiqué dans le manuscrit soumis à publication, **les valeurs estimées de CL/F et V/F dans le modèle final sont de 8,4 L/h et 288 L respectivement**. Ces valeurs sont en accord avec celles décrites dans les modèles décrits dans la littérature, notamment pour la CL/F, de 11.2 à 13,8 L/h [Peng 2004, Schmidli 2005] dans la LMC, et 7.3 à 10.3 L/h pour les tumeurs GIST [Petain 2009, Menon 2009, Judson 2005]. Il convient de préciser que certains modèles incluait à la fois des hémopathies malignes (LMC ou LAL Philadelphie +) et des tumeurs solides [Judson 2005]. On peut également ajouter le modèle de Widmer [2006] chez 59 patients, LMC et tumeurs GIST, avec des valeurs estimées de CL/F de 14,3 L/h et V/F de 347 L. Cette distinction est essentiellement d'ordre méthodologique car les résultats des différents modèles ne semblent pas montrer de différences pharmacocinétiques significatives entre des patients LMC et des patients atteints de tumeurs GIST.

2/ La variabilité inter-individuelle de la clairance est élevée, de 0,36 dans notre modèle. Nous discutons essentiellement de la clairance car c'est le paramètre « d'importance » dans le cadre d'un traitement chronique, en relation directe avec l'exposition au médicament. La valeur est comparable aux valeurs décrites dans la littérature, 0,34 pour le modèle de Schmidli dans l'étude IRIS [2005]. Les variabilités semblent plus élevées dans le cas des tumeurs GIST. Une des raisons possibles peut-être liées aux co-morbidités associées plus fréquentes dans cette pathologie que dans la LMC.

3/ Par ordre d'importance, IBW, LBW, PNW et la taille apparaissent comme des covariables d'intérêt sur CL/F avec un effet néanmoins modéré en termes de corrélation. Sur un plan statistique, la diminution du critère d'information bayésien BIC est de 3 points pour IBW. Contrairement aux autres modèles, le poids total ne ressort pas comme une covariable. Une des raisons est possiblement liée à la démographie de la population étudiée. Le poids moyen était de 75 kg avec des extrêmes de 48 et 140 kg. La proportion de patients obèses était de 26%. Dans d'autres modèles, la distribution des poids était plus étendue en raison de l'inclusion d'enfants, d'adolescents et d'adultes dans le même groupe par exemple avec des écarts de 12 à 100 kg [Petain 2008]. Le modèle de Schmidli dans LMC comportait plus de patients (n=371) et des écarts de poids plus importants (40 - 169 kg). Quoi qu'il en soit, dans tous les modèles, l'effet du poids total sur la variabilité de CL/F reste limité.

L'intégration du poids total dans le modèle de Schmidli abaisse la variabilité de CL/F de 34 à 32% seulement, et celle de V/F de 34 à 31%. Enfin, dans l'analyse de la littérature, il faut noter qu'il est quelquefois difficile « d'extraire » spécifiquement une covariable de type estimateur de poids par rapport aux autres pour mesurer son effet. Par exemple, le modèle final de Pétain intègre trois covariables, le poids total, α -GP et l'albumine pour évaluer l'effet sur la variabilité de CL/F mais ne détaille pas l'effet spécifique de chaque covariable.

L'objectif premier de notre étude était avant tout la comparaison des différents descripteurs de poids non décrits dans la littérature. Ainsi, ce sont les estimateurs de type IBW et LBW qui s'avèrent être les plus performants sur la CL/F de l'imatinib et son métabolite actif CGP 74588. Les résultats sont cohérents avec les données de la littérature sur l'influence du poids et notamment l'obésité sur la clairance des médicaments. De manière générale et à la différence de V/F, les variations de clairance sont plutôt indépendantes des caractéristiques physico-chimiques de la molécule. L'imatinib est une molécule lipophile, avec un coefficient de partage de 3,5 pour le log P et cette caractéristique ne semble pas avoir d'impact spécifique sur la clairance. La clairance est plutôt en relation avec les deux organes chargés de l'élimination, le foie et le rein qui se situent dans les compartiments maigres de l'organisme. En général, la clairance augmente linéairement avec des estimateurs de type LBW ou IBW mais pas avec le poids total notamment chez les patients en surpoids ou obèses [Hanley 2010, Roubemanoff 1991, Morgan 1994].

Comme cela a été développé dans la partie bibliographique, IBW a souvent été apparenté à LBW en tant que descripteur de masse maigre bien que leurs « constructions pharmacométriques » soient différentes. **IBW ne fait intervenir que la taille et le sexe dans son équation. La taille est également une covariable d'intérêt dans notre modèle.** Enfin, dans la répartition des poids des patients de notre modèle et selon la valeur du poids total, les valeurs absolues individuelles des 3 estimateurs IBW, LBW et PNW des patients semblent peuvent s'avérer très différentes et donc expliquer des performances différentes de ces trois descripteurs dans notre modèle.

L'impact des descripteurs sur V/F dans notre modèle est plus surprenant. Le poids total est souvent considéré comme le meilleur estimateur du volume de distribution pour les molécules lipophiles [Hanley 2010, Green 2004] Cette hypothèse ne semble pas vérifiée dans notre modèle. Les relations entre lipophilie, descripteur de poids et volume de distribution d'une molécule doivent cependant être abordées avec prudence car la littérature montre de nombreuses exceptions échappant à cette règle et la lipophilie d'une molécule ne se résume pas qu'au coefficient de partage.

4/ L'intégration du métabolite CGP-74588 dans un modèle de population est plus rarement décrite. Dans notre modèle, les descripteurs de poids IBW, LBW et PNW montrent également un impact sur la clairance apparente CL_m/f_m du CGP-74588. Les valeurs estimées de CL_m/f_m, 41,8 L/h, sont un peu plus faibles que celles décrites par Pétain et al dans les tumeurs GIST, 52 L/h. En raison de son activité, il est important de prendre également en compte la variabilité et les modifications pharmacocinétique du CGP 74588 qui peut contribuer à l'activité clinique de l'imatinib [Debaldo 2006].

5/ Compte-tenu du faible impact des descripteurs de poids sur la variabilité de la clairance de l'imatinib, il ne semble pas justifié de recommander un schéma posologique intégrant le poids ou un autre descripteur y compris chez des patients en surpoids voire obèses. Sur un plan pratique, lorsque l'on étudie individuellement l'exposition et les concentrations plasmatiques d'imatinib chez des patients obèses de notre cohorte, on ne décèle pas de concentrations anormalement basses pour les doses fixes utilisées.

Dans un tout autre domaine qui est celui des protéines thérapeutiques, Zhang et al. avaient comparé des doses fixes à des doses normalisées par la surface corporelle pour réduire la variabilité inter-individuelle et accroître la sécurité thérapeutique. Pour 12 peptides sur 18, les doses fixes s'avèrent être plus performantes pour réduire la variabilité que des doses adaptées, à l'échelle individuelle et à l'échelle de la population (Zhang 2010). Le constat d'un descripteur de poids insuffisant à expliquer à lui seul la variabilité de la clairance avait également été rapporté par Mathijssen [2009] dans le cas de cytotoxiques.

Si les covariables morphologiques comme les descripteurs de poids ne permettent pas de réduire efficacement la variabilité, il faut explorer d'autres sources de variabilité. La variabilité inter-individuelle peut-être d'origine multi-factorielle et il faut tenir compte des covariables biologiques, des polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme et des transporteurs (ABCB1 et ABCG2), de la maladie associée et des éventuelles interactions médicamenteuses [Petain 2008, Gurney 2007, Gardner 2006]. Sur un plan pratique et à la différence des estimateurs de poids, l'intégration de telles covariables à schéma posologique s'avèrerait difficile. Ce constat est en faveur de développer plutôt le contrôle des concentrations plasmatiques d'imatinib et le suivi thérapeutique [Picard 2007, Cortes, Takahashi 2010, Gotta 2012]. L'intérêt est alors de pouvoir également identifier des situations de non-observance du traitement [Marin 2010].

Notre étude confirme l'usage des doses fixes d'imatinib et l'intérêt très limité des descripteurs de poids dans un schéma posologique pour diminuer la variabilité de la clairance de l'imatinib et de son métabolite. Chez les patients obèses, et dans les cas où il n'est pas possible de réaliser des dosages plasmatiques d'imatinib, l'adaptation de la dose d'imatinib au poids et plus spécifiquement au poids de masse maigre peut-être envisagée. Des études pharmacocinétiques contrôlées sont nécessaires pour confirmer cette proposition.

5. DISCUSSION GENERALE

Il est intéressant d'examiner les résultats des trois études de manière transversale en mettant en lumière les points forts et les limites de chacune. Dans les trois cas, les objectifs étaient similaires : décrire les modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité, évaluer et comparer les performances de différents descripteurs de poids dans les modèles développés.

Les études metformine et imatinib étaient très proches d'un point de vue méthodologique. Dans les deux cas, les prélèvements ont été réalisés dans le cadre d'un suivi thérapeutique, avec un nombre important de patients et un nombre limité de prélèvements pour chaque patient, éventuellement répétés sur plusieurs occasions. Pour l'imatinib, il s'agissait du suivi réalisé systématiquement chez tous les patients atteints de LMC afin de s'assurer d'un niveau de concentrations plasmatiques d'imatinib proches des fourchettes thérapeutiques recommandées. Un à deux prélèvements par patient était réalisé à chaque visite. 54 patients ont pu être inclus et plus de 25% des patients étaient considérés comme obèses. Dans le cas de la metformine, les prélèvements ont été réalisés dans le cadre d'une collection biologique avec 2 à 3 prélèvements par patient, et une répartition horaire plus étalée dans le temps. 105 patients ont pu être inclus et une majorité, 52% des patients, étaient obèses. Dans les deux cas, la méthodologie et les caractéristiques démographiques des populations étudiées étaient totalement adaptées aux spécificités d'une étude de pharmacocinétique de population. L'étude de l'impact de l'obésité sur la pharmacocinétique de la morphine s'inscrivait dans le cadre d'une étude plus large, l'essai OBEMO qualifié en recherche biomédicale, et dont l'objectif était ciblé sur l'impact de la chirurgie bariatrique. Les patients étaient des volontaires sains, tous obèses, et l'effectif plus limité (n=32). De véritables cinétiques de prélèvements ont été réalisées par patient (10 prélèvements). Le fait que tous les patients soient obèses constituait évidemment une limite en termes de puissance statistique dans le cadre d'une évaluation des descripteurs de poids

puisque les covariables n'ont pas pu être étudiées sur une large fourchette de poids. Sur le plan analytique, tous les dosages de médicament ont été réalisés par CLHP, avec des méthodes spécifiques et adaptées en termes de limites de quantification.

Comme cela a été rappelé, les trois molécules, utilisées par voie orale, ont des profils pharmacocinétiques très différents, et sont toutes associées à une variabilité inter-individuelle importante pour la clairance. Elles sont caractérisées sur le plan physico-chimique par des lipophilies très différentes. L'analyse globale des résultats indique et confirme :

- Il n'existe pas de descripteur de poids idéal et « universel »
- Les tentatives de rapprochement entre une caractéristique chimique d'une molécule comme la lipophilie et le choix d'un descripteur de poids s'avèrent délicates même si elles restent séduisantes. Les caractéristiques des trois molécules étudiées décrivaient une large fenêtre de lipophilie : depuis la metformine, molécule hydrophile à l'imatinib, molécule plutôt lipophile et la morphine avec un comportement intermédiaire.
- Les clairances apparentes de la metformine, de l'imatinib et son métabolite sont corrélées à des descripteurs de poids de type LBW ou IBW, différents du poids total, et plutôt en liaison avec un compartiment métabolique ou compartiment de clairance (inclus dans la masse maigre de l'organisme) dans le cas de LBW.
- Les mêmes covariables s'avèrent également être les plus pertinentes pour les volumes apparents de distribution de la metformine, de l'imatinib et son métabolite. Ces résultats posent plus de questions car les descripteurs décrits dans la littérature sont souvent relatifs aux lipophilies respectives des molécules étudiées.

- Il est important de relativiser l'impact réel des descripteurs de poids :

Dans le cas de la metformine, l'impact semble relativement fort et le risque d'utiliser une dose fixe non adaptée chez un patient obèse est une sous-exposition au médicament. Les résultats sont en faveur d'un schéma posologique basé le LBW, l'âge et la créatinine sérique, notamment chez le patient obèse.

Pour l'imatinib et son métabolite, l'impact d'une covariable comme IBW sur la réduction de variabilité inter-individuelle de CL/F reste minime et ne justifie pas l'expression d'un schéma posologique avec IBW. Le suivi thérapeutique doit-être privilégié.

Dans le cas de la morphine, les caractéristiques démographiques de la population étudiées ne nous ont pas permis d'identifier avec suffisamment de puissance statistique une covariable.

Des modèles de pharmacocinétique de population intégrant des patients obèses ont pu être développés et validés au cours de ce travail et pourront également servir de modèles pour des développements ultérieurs, dans l'analyse de covariables, ou dans des programmes d'adaptations posologiques bayésiennes. Des descripteurs de poids ont pu être identifiés et validés, notamment pour la metformine. Dans ce dernier cas, et avant de passer à une étape de recommandation avec de nouveaux schémas posologiques à intégrer à la pratique clinique, une étude pharmaco-clinique contrôlée de confirmation devra être réalisée.

6. PERSPECTIVES

Les résultats et l'analyse des trois études nous conduisent à envisager des développements dans deux directions.

- Une sélection de molécules « considérées comme sensibles » et candidates à des études de pharmacocinétique de population dans l'obésité sera faite. Parmi les critères, on peut retenir une variabilité pharmacocinétique importante et l'absence de données publiées issues d'études de pharmacocinétique de population et axées sur les descripteurs de poids. Un développement particulièrement axé en oncologie, molécules cytotoxiques ou thérapies ciblées orales, sera envisagé. Un programme de collections biologiques sera déposé aux instances réglementaires, tutelles et CPP. Les données cliniques et biologiques seront définies de manière standardisée et recueillies systématiquement avec chaque prélèvement.
- Des études de confirmation pharmaco-cliniques doivent être plus systématiquement engagées afin de confirmer les résultats obtenus à partir des modèles de population. Ces études interventionnelles, contrôlées et randomisées doivent suivre une méthodologie de type « dose fixe versus adaptation basée sur un descripteur de poids » par exemple. La metformine constitue le premier exemple à envisager.

7. CONCLUSION

Nous avons évalué l'impact de différents descripteurs de poids sur la pharmacocinétique de trois médicaments couramment utilisés en diabétologie, dans la prise en charge de la douleur et en onco-hématologie : la metformine, la morphine et l'imatinib. Des modèles de pharmacocinétique de population intégrant des patients obèses et non-obèses ont pu être développés pour les trois molécules et validés avec une méthodologie identique, à l'aide du logiciel Monolix[®]. Les résultats montrent que les variables pharmacocinétiques comme CL/F et Vd/F sont mieux décrites par des descripteurs comme LBW et IBW, que le poids total, même dans le cas de molécules lipophiles comme l'imatinib et son métabolite. Les descripteurs concernés ont donc intérêt de diminuer la variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques étudiés.

Dans le cas de la morphine, les modifications pharmacocinétiques associées à l'obésité ne semblent pas être corrélées à un descripteur de poids, mais une cohorte de patients incluant des patients non-obèses devra être étudiée.

Pour la metformine, nos résultats sont en faveur d'un schéma posologique intégrant trois paramètres, le poids de masse maigre LBW, l'âge et la créatinine sérique.

Dans le cas de l'imatinib, les descripteurs de poids ont une part limitée sur la variabilité inter-individuelle et ne justifient pas d'emblée l'utilisation d'un schéma posologique associant un descripteur de poids.

Ces résultats montrent la diversité des situations, l'absence de descripteur « universel » et la nécessité de développer des études spécifiques de type pharmacocinétique de population. Compte-tenu de la prévalence importante de l'obésité, ces études sont indispensables à une prise en charge thérapeutique optimale des patients obèses afin d'éviter des habitudes de prescription non fondées chez les patients obèses.

La démonstration définitive des propositions nécessite cependant des résultats basés sur des études pharmaco-cliniques de confirmation, interventionnelles et contrôlées. Ce projet s'inscrit dans le cadre des perspectives programmées suite à ce travail.

8. BIBLIOGRAPHIE

- Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, et al. Obesity, sex, and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31(6): 783-90
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, et al. Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam, and acetaminophen. *J Lab Clin Med* 1983 Jun; 101(6): 873-80
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, et al. Prolongation of drug half-life due to obesity: studies of desmethyldiazepam (clorazepate). *J Pharm Sci* 1982; 71(8): 942-4
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW. Digoxin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation. *Am Heart J* 1981; 102(4): 740-4
- Abernethy D, Greenblatt D: Lidocaine disposition in obesity. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1183-1186
- Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans: an update. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11(3): 199-213
- Abernethy DR, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of drugs in obesity. *Clin Pharmacokinet* 1982 ; 7 (2): 108-24
- Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volumes for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8
- Alexander JK, Dennis EW, Smith WG, et al. Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. *Cardiovasc Res Cent Bull* 1962; 1: 39-44
- Allard S, Kinzig M, Boivin G, et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1993 ; 54(4): 368-73
- Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 303-32
- Barker CI, Standing JF, Turner MA, McElnay JC, Sharland M. Antibiotic dosing in children in Europe: can we grade the evidence from pharmacokinetic/pharmacodynamic studies - and when is enough data enough? *Curr Opin Infect Dis* 2012 ; 25(3): 235-42
- Bardin C. Which dosing for medications in obese children? *Arch Pediatr* 2009;16(6): 965-7
- Bartelink I, Boelens J, Bredius R, Egberts A, Wang C, Bierings M, Shaw P, Nath C, Hempel G, Zwaveling J, Danhof M, Knibbe C. Body Weight-Dependent Pharmacokinetics of Busulfan in Paediatric Haematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: Towards Individualized Dosing. *Clin Pharmacokinet* 2012, 51 (5): 331-345
- Basdevant A, Paita M, Rodde-Dunet MH, Marty M, Nogues F, Slim K.&Chevallier JM. A nationwide survey on bariatric surgery in France: two years prospective follow-up. *Obes Surg* 2007; 17: 39-44
- Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 643-7
- Bauer B, Hartz AM, Miller DS. Tumor necrosis factor alpha and endothelin-1 increase P-glycoprotein expression and transport activity at the blood-brain barrier. *Mol Pharmacol* 2007; 71(3): 667-75
- Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54 (8): 621-5
- Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(5): 415-26

- Benedeck IH, Blouin RA, McNamara PJ. Serum protein binding and the role of increased alpha1-acid glycoprotein in moderately obese male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18: 941–946
- Bertilsson PM, Olsson P, Magnusson KE. Cytokines influence mRNA expression of cytochrome P450 3A4 and MDRI in intestinal cells. *J Pharm Sci* 2001; 90(5): 638–46
- Bertrand Julie. Pharmacogénétique en pharmacocinétique de population : tests et sélection de modèles. 174p. Santé publique : épidémiologie et sciences de l'information médicale. Thèse Université Paris VII – Denis Diderot : 1^{er} décembre 2009
- Bickel MH. Factors affecting the storage of drugs and other xenobiotics in adipose tissue. *Adv Drug Res* 1994; 25: 55–86
- Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci* 1999; 88: 1-7
- Bonkovsky HL, Kane RE, Jones DP, et al. Acute hepatic and renal toxicity from low doses of acetaminophen in the absence of alcohol abuse or malnutrition: evidence for increased susceptibility to drug toxicity due to cardiopulmonary and renal insufficiency. *Hepatology* 1994; 19(5): 1141-8
- Boullata JI, Armenti VT (Eds). Handbook of Drug-Nutrient Interactions. Humana Press, Parsippany NJ, 2nd ed. 2010, 824pp. Chapter 7. Influence of Overweight and Obesity on Medication: 167-205
- Broca. Mémoires d'anthropologie. Paris, 1871/1877
- Brookes LO, Sambol NC, Lin ET et al. Effect of dosage form, dose and food on the pharmacokinetics of metformin [abstract]. *Pharm Res* 1991 ; 8 Suppl.: S320
- Browning B, Thormann K, Donaldson A, Halverson T, Shinkle M, Kletzel M. Busulfan dosing in children with BMIs \geq 85% undergoing HSCT: a new optimal strategy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(9): 1383-8
- Buechler C, Weiss TS, Does Hepatic Steatosis Affect Drug Metabolizing Enzymes in the Liver ? *Curr Drug Metab* 2011; 12(1): 24-34
- Bulitta JB, Duffull SB, Kinzig-Schippers M, et al. Systematic comparison of the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(7): 2497-507
- Buyse M, Radeva G, Bado A, et al. Intestinal inflammation induces adaptation of P-glycoprotein expression and activity. *Biochem Pharmacol* 2005; 69 (12): 1745-54
- Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, et al. Caffeine pharmacokinetics in obesity and following significant weight reduction. *Int J Obes* 1995; 19: 234-239
- Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth* 2005;17: 134-45
- Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer* 2012; 107(7): 1100-6
- Cheyamol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity: an update. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25(2): 103-14
- Cheyamol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39(3): 215-31
- Christoff PB, Conti DR, Naylor C, et al. Procainamide disposition in obesity. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17(7-8): 516-22
- Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 (1 Pt2): 116-22
- Clec'h C, F. Gonzalez F, Y. Cohen Y. Prise en charge des patients obèses en réanimation. Aspects physiopathologiques et thérapeutiques. *Réanimation* 2006; 15: 439–444

Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2002; 8 (5): 935-42

Coin A, Sergi G, Minicuci N, et al. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20–80 year-old Italian population. *Clin Nutr* 2008; 27: 87–94

Congiu M, Mashford ML, Slavin JL, et al. UDP glucuronosyltransferase mRNA levels in human liver disease. *Drug Metab Dispos* 2002; 30 (2): 129-34

Crawford JD, Terry ME, Rourke GM. Simplification of drug dosage calculation by application of the surface area principle. *Pediatrics* 1950; 5: 753-790

Crotty B, Watson KJ, Desmond PV, Mashford ML, Wood LJ, Colman J, Dudley FJ. Hepatic extraction of morphine is impaired in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36(5): 501-6

Cunningham JJ. A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2372–2374

Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, et al. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2007 ; 14: 755-67

Dartois C, Brendel K, Comets E, et al. Overview of model-building strategies in population PK/PD analyses: 2002-2004 literature survey. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(5): 603-12

Delbaldo C, Chatelut E, Re M, Deroussent A, Seronie-Vivien S, Jambu A, Berthaud P, Le Cesne A, Blay JY, Vassal G. Pharmacokinetic– pharmacodynamic relationships of imatinib and its main metabolite in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12(20 Pt 1): 6073-6078

Deurenberg P, Yap M, Van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta-analysis among different ethnic groups. *Int J Obes* 1998; 22: 1164–1171

Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr* 1991; 65: 105–14

Devine D. Case study number 25 gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1974; 8: 650-5.

Diepstraten J, Chidambaran V, Sadhasivam S, Esslinger HR, Cox SL, Inge TH, Knibbe CA, Vinks AA. Propofol clearance in morbidly obese children and adolescents: influence of age and body size. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(8): 543-51

Dooley M, Singh S, Poole S, et al. Distribution and discordance of body surface area (BSA) and body mass index (BMI) in 4514 patients with malignancy [abstract no. 356]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21

Drake J, Kirkpatrick CT, Aliyar CA, et al. Effect of food on the comparative pharmacokinetics of modified-release morphine tablet formulations: Oramorph SR and MST Continus. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 417-420

Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000; 105(1): 3-7

Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J, Lydon NB. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2(5): 561-566

Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-71

Duffull SB, Dooley MJ, Green B, Poole SG, Kirkpatrick CM. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(15):1167-78

Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al. Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998; 89 (3): 562-73

Ekhart C, Rodenhuis S, Schellens JH, et al. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter ? *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64 (1): 115-22

Fernandez JR, Heo M, Heymsfield SB, et al. Is percentage body fat differentially related to body mass index in Hispanic Americans, African Americans, and European Americans ? *Am J Clin Nutr* 2003; 77(1): 71-75

Fisher CD, Lickteig AJ, Augustine LM, et al. Hepatic cytochrome P450 enzyme alterations in humans with progressive stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2009; 37(10): 2087-94

Flechner SM, Kolbeinsson ME, Tam J, et al. The impact of body weight on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; 47(5): 806-10

Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Curtin LR. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012; 307: 491-7

Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity. *Int J Obesity* 1983; 7: 99-107

Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism* 1970; 19: 653-63

Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997;103: 491-7

Gardner ER, Burger H, van Schaik RH, et al. Association of enzyme and transporter genotypes with the pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(2): 192-201

Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes*. 1985; 9(2): 147-53

Gibbons J, Egorin MJ, Ramanathan RK et al. Phase and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of renal dysfunction: a study by the national cancer institute organ dysfunction working group. *J Clin Oncol* 2008, 26(4): 570-16

Gibbs JP, Gooley T, Corneau B, Murray G, Stewart P, Appelbaum FR, Slattery JT, The Impact of obesity and disease on busulfan oral clearance in adults. *Blood* 1999; 93(12): 4436-4440

Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1084-1086.

Goralski KB, Hartmann G, Piquette-Miller M, et al. Downregulation of MDR1a expression in the brain and liver during CNS inflammation alters the in vivo disposition of digoxin. *Br J Pharmacol* 2003; 139(1): 35-48

Gotta V, Widmer N, Montemurro M, Leyvraz S, Haouala A, Decosterd LA, Csajka C, Buclin T. Therapeutic drug monitoring of imatinib: Bayesian and alternative methods to predict trough levels. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(3): 187-201

Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. *J Antimicrob Chemother* 2012 ; 67(6): 1305-10

Graham GG, Punt J, Arora M et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 81-98

Green B, McLeay SC. Anesthetizing the obese. *Anesth Analg* 2011; 113(1): 1-3

Green B, Duffull SB. Caution when lean body weight is used as a size descriptor for obese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 743-4

Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004 ; 58(2): 119-33

Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984; 61(1): 27-35

Greenblatt D, Arendt R, Abernethy D, Giles H, Sellers E, Shader R. In vitro quantitation of benzodiazepines lipophilicity: relation to in vivo distribution. *Br J Anaesth* 1983; 55: 985-989

Griggs JJ, Sorbero ME, Lyman GH. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 2005; 165(11): 1267-73

Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, Morrison VA, Pini TM, Runowicz CD, Rosner GL, Shayne M, Sparreboom A, Sucheston LE, Lyman GH; American Society of Clinical Oncology. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1553-61

Gschwind HP, Pfaar U, Waldmeier F, Zollinger M, Sayer C, Zbinden P, Hayes M, Pokorny R, Seiberling M, Ben-Am M, Peng B, Gross G. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2005 ; 33: 1503-1512

Gurney H, Wong M, Balleine RL, et al. Imatinib disposition and ABCB1 (MDR1, P glycoprotein) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 33-40

Hall RG 2nd, Swancutt MA, Meek C, Leff RD, Gumbo T. Ethambutol pharmacokinetic variability is linked to body mass in overweight, obese, and extremely obese people. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(3): 1502-7

Hall RG, Swancutt MA, Gumbo T. Fractal geometry and the pharmacometrics of micafungin in overweight, obese, and extremely obese people. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(11): 5107-12

Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ and Green G. Dosing in obesity: solution to a big problem. *Clinical Pharmacol Ther* 2007; 82 (5): 505-508

Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Green B. Lean Body Weight as a Robust Size Descriptor for Quantifying the Impact of Body Composition on Drug Clearance. Proceedings of the 10th Annual Population Approach Group in Australia and New Zealand (PAGANZ) Meeting; 2008 Feb 13–15; Dunedin, New Zealand.

Han PY, Kirkpatrick CM, Green B. Informative study designs to identify true parameter-covariate relationships. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2009; 36: 147-63

Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(2): 71-87

Hanna J, Foster DJR, Salter A, Somogyi AA, White JM, Bochner F. Within- and between-subject variability in methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60: 404–13

Harnois F, Msika S, Sabate JM, et al. Prevalence and predictive factors of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2006; 16(2): 183-8

Harrison GG. Height-weight tables. *Ann Intern Med* 1985; 103 (6 pt2): 989-994

Hartmann G, Kim H, Piquette-Miller M. Regulation of the hepatic multidrug resistance gene expression by endotoxin and inflammatory cytokines in mice. *Int Immunopharmacol* 2001; 1 (2): 189-99

Hasselstrom J, Alexander N, Bringel C, et al. Single-dose and steady-state kinetics of morphine and its metabolites in cancer patients--a comparison of two oral formulations. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 585-591

Hasselström J, Eriksson S, Persson A, et al. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29 (3): 289-97

Hasselström J, Säwe J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clin Pharmacokinet* 1993 ; 24(4): 344-54

Heitmann BL. Evaluation of body fat estimated from body mass index, skinfolds and impedance. A comparative study. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 831-7

Anticancer drugs: there is a difference. *The Oncologist* 2007; 12: 924-926

Herman GA, Bergman A, Liu F, Stevens C, Wang AQ, Zeng W, Chen L, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Tanaka W, Meehan AG, Lasseter K, Dilzer S, Blum R, Wagner JA. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects. *J Clin Pharmacol* 2006 ; 46(8): 876-86

Higuchi H, Satoh T, Arimura S, et al. Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77(5): 1018-21

Hijiya N, Panetta JC, Zhou Y, et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 108: 3997-4002

Holford N. A size standard for pharmacokinetics. *Clin Pharm* 1996; 30(5): 329-32

Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, et al. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight adjusted dosing. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 354-8

Hong Y, Rohatagi S, Habtemariam B, et al. Population exposure-response modeling of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 696-707

Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P, Filshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27(4): 499-505

Hume R. Prediction of lean body mass from height and weight. *J Clin Path* 1966; 19, 389-391

Hume R, Weyers E. Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J Clin Pathol* 1971; 24: 234-8

Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM, Wilson JA. Hepatic cytochrome P-450 (CYP3A) activity in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1992, 64(1-2): 189-199

Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, Bodurka DC, Wolf JK, Smith JA. Dosing chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area (BSA). *Cancer Treat Rev* 2009; 35(1): 69-78

Ideal weight for men. *Stat Bull* 1943; 24: 6-8

Ideal weight for women. *Stat Bull* 1942; 23: 6-8

Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth* 2010; 105 Suppl. 1: i16-23

Irizar A, Barnett CR, Flatt PR, Ionnides C. Defective expression of cytochrome P450 proteins in the liver of the genetically obese Zucker rat. *Eur J Pharmacol Environ Toxicol* 1995; 293: 385-393

Jaber LA, Antal EJ, Slaughter RL, Welshman IR. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of 12 weeks of glyburide therapy in obese diabetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45(5): 459-63

Jaber LA, Ducharme MP, Halapy H. The effects of obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ther Drug Monit* 1996; 18(1): 6-13

Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia : what is the optimal strategy ? *Mayo Clin Proc* 2009; 84(2):161-169

Jain R, Chung SM, Jain L, et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(1): 77-89

James, W. 1976. Research on obesity: a report of the DMSS/MRC group. Her Majesty's Stationery Office, London, United Kingdom

- Janmahasatian S, Dufull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(10): 1051-65
- Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2074–2079
- Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ, et al. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2007; 121: 368-76
- Jones AW. Body mass index and blood-alcohol calculations [letter]. *J Anal Toxicol* 2007; 31: 177–178
- Judson I, Ma P, Peng B et al. Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour : a retrospective population pharmacokinetic study over time. EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55: 379-386
- Karim A, Slater M, Bradford D, Schwartz L, Zhao Z, Cao C, Laurent A. Oral antidiabetic drugs: bioavailability assessment of fixed-dose combination tablets of pioglitazone and metformin. Effect of body weight, gender, and race on systemic exposures of each drug. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(1): 37-47
- Kasiske BL, Crosson JT. Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986; 146 (6): 1105-9
- Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008 ; 32(9): 1431-7
- Kendrick JG, Carr RR, Ensom HH, Pharmacokinetics and drug dosing in obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010; 15(2): 94-109
- Keys A, Fidanza F, Karvonen M, Kimura N, Taylor H. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972; 25: 329-43
- Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, et al. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of morphine. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 543- 554
- Kimura N, Masuda S, Tanihara Y, Ueo H, Okuda M, Katsura T, Inui K. Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20(5): 379-86
- Kjellberg J, Reizenstein P. Body composition in obesity. *Acta Med Scandinavia* 1970, 188:161-9
- Kleiber M. Body size and metabolism. *Hilgardia* 1932; 6: 315-53
- Koshida R, Nakashima E, Taniguchi N, et al. Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological and pharmacokinetic concepts. *Pharm Res* 1989; 6: 486-491
- Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999 ; 37(1): 8-19
- Kyle UG, Piccoli A, Pichard C. Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6(4): 387-93
- Laffont CM. Introduction à la pharmacocinétique de population. Janvier 2008. Accessible sur le site internet : http://www.biostat.envt.fr/spip/IMG/pdf/Introduction_to_population_PK.pdf (consulté le 25/08/12)
- Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004, 111: 762-71
- Lalau JD, Vermersch A, Hary L, Andrejak M, Isnard F, Quichaud J. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28(8): 329-32

- Larghero J, Leguay T, Mourah S, Madelaine-Chambrin I, Taksin AL, Raffoux E, Bastie JN, Degos L, Berthaud P, Marolleau JP, Calvo F, Chomienne C, Mahon FX, Rousselot P. Relationship between elevated levels of the alpha 1 acid glycoprotein in chronic myelogenous leukemia in blast crisis and pharmacological resistance to imatinib (Gleevec) in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 2003; 66(10): 1907-13
- Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, Gathmann I, Wang Y, IRIS (International Randomized Interferon vs STI571) Study Group. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008; 111(8): 4022-4028
- Le Coutre P, Kreuzer KA, Na IK, Lupberger J, Holdhoff M, Appelt C, Schwarz M, Müller C, Gambacorti-Passerini C, Platzbecker U, Bonnet R, Ehninger G, Schmidt CA. Determination of alpha-1 acid glycoprotein in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia during the first 13 weeks of therapy with STI571. *Blood Cells Mol Dis* 2002 ; 28(1): 75-85
- Le Coutre P, Kreuzer KA, Pursche S, Bonin M, Leopold T, Baskaynak G, Dorken B, Ehninger G, Ottmann O, Jenke A, Bornhauser M, Schleyer E. Pharmacokinetics and cellular uptake of imatinib and its main metabolite CGP74588. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53: 313-323
- Le Coutre P, Schwarz M, Kim D. New developments in tyrosine kinase inhibitor therapy for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2010; 16(6): 1771-1780
- Lee YY, Kim KH, Yom YH. Predictive models for post-operative nausea and vomiting in patients using patient-controlled analgesia. *J Int Med Res* 2007; 35 (4): 497-507
- Lemmens HJ. Perioperative pharmacology in morbid obesity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23(4): 485-91
- Lemmens HJM, Brodsky JB, Berstein DP. Estimating ideal body weight – a new formula, *Obesity Surgery* 2005; 15(7): 1082-83
- Lévêque D. Body weight and surface area in chemotherapy. In Handbook of Anthropometry – Physical Measures of Human Form in Health and Disease. Preedy VR, 2012, 317 p (Springer Eds)
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate the glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70
- Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2004; 99: 1086-9
- Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011; 25(1): 27-36
- Liston HL, Markowitz JS, DeVane CL. Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (5): 500-15
- Lloret Linares C, Declèves X, Oppert JM, Basdevant A, Clement K, Bardin C, Scherrmann JM, Lepine JP, Bergmann JF, Mouly S. Pharmacology of morphine in obese patients: clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48(10): 635-51
- Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol.* 1986; 60: 1327-32
- Lukaski HC. Soft tissue composition and bone mineral status: evaluation by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Nutr.* 1993; 123 (Suppl.): 438–43
- Machann J, Thamer C, Schnoedt B, et al. Age and gender related effects on adipose tissue compartments of subjects with increased risk for type 2 diabetes: a whole body MRI/MRS study. *Magma* 2005; 18: 128-137.
- Mahmood I. Application of allometric principles for the prediction of pharmacokinetics in human and veterinary drug development. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 1177-92

Mahmood I. Application of fixed exponent 0.75 to the prediction of human drug clearance: an inaccurate and misleading concept. *Drug Metabol Drug Interact* 2009; 24(1): 57-81

Mahmood I. Prediction of clearance and volume of distribution in the obese from normal weight subjects. An allometric approach. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(8): 527-542

Mahmood I. Prediction of drug clearance in children from adults: a comparison of several allometric methods. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 545-57

Mahmood I. Prediction of drug clearance in children: Impact of allometric exponents, body weight, and age. *Ther Drug Monit* 2007; 29 (3): 271-8

Marik P, Varon J. The obese patient in the ICU. *Chest* 1998; 113: 492-8

Marin D, Bazeos A, Mahon FX et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2381-2388

Martinoli R, Mohamed EI, Maiolo C, et al. Total body water estimation using bioelectrical impedance: a meta-analysis of the data available in the literature. *Acta Diabetol* 2003; 40 Suppl. 1: S203-6

Mathijssen RH, De Jong FA, Loos WJ, van der Bol, Verweij J, Sparreboom A. Flat-fixed dosing versus body-surface area-based dosing of anticancer drugs in adults ; does it make a difference ? *Oncologist* 2007; 12(8): 913-923

Mathijssen RHJ, Sparreboom A Influence of lean body-weight on anticancer drug clearance *Clin Pharm Ther* 2009; 85: 23-24

Matthews I, Kirkpatrick CMJ, Holford N. Quantitative justification for target concentration intervention – parameter variability and predictive performance using population pharmacokinetic models for aminoglycosides. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 8–19

McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. Scaling propofol doses for the obese: is lean body weight the answer ? Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe, abstract 1291, Marseille 18-20 Juin 2008

McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CMJ, Green B. The relationship between drug clearance and body size. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(5): 319-330

Menon-Andersen D, Mondick JT, Jayaraman B et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63(2): 229-238

Mitchell SJ, Kirkpatrick CMJ, Le Couteur DG, Naganathan V, Sambrook PN, Seibel MJ, Blyth FM, Waite LM, Handelsman DJ, Cumming RG, Hilmer SN. Estimation of lean body weight in older community-dwelling men. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(2): 118-127

Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. *Clin Pharmacokinet* 1994, 26: 292-307

Morgan ET. Regulation of cytochrome P450 by inflammatory mediators: why and how ? *Drug Metab Dispos* 2001, 29: 207–212.

Morrish GA, Pai MP, Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7(6): 697-706

Mortensen A, Lenz K, Abildstrøm H, Lauritsen TL. Anesthetizing the obese child. *Paediatr Anaesth* 2011; 21(6): 623-9

Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area [letter]. *N Engl J Med* 1987; 317 (17): 1098

Mould DR, Holford NH, Schellens JH, et al. Population pharmacokinetic and adverse event analysis of topotecan in patients with solid tumors. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71(5): 334-48.

Mulla H, Johnson TN. Dosing dilemmas in obese children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95(4): 112-7

ObéPi Inserm/Roche. Accessible sur le site internet :

(http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/cms2_cahiers_obesite/AttachedFile_10160.pdf). (consulté le 13/0/12)

Nawaratne S, Brien JE, Seeman E, et al. Relationships among liver and kidney volumes, lean body mass and drug clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 447-52

Nguyen L, Fuller D, Lennon S, Leger F, Puozzo C. I.V. busulfan in pediatrics: a novel dosing to improve safety/efficacy for hematopoietic progenitor cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(10): 979-87

Nguyen L, Leger F, Lennon S, Puozzo C. Intravenous busulfan in adults prior to haematopoietic stem cell transplantation: a population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57(2): 191-8

Noel M. Kinetic study of normal and sustained release dosage forms of metformin in normal subjects. *Res Clin For* 1979; 1: 35-45

Noens L, Van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401-5411

O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348 (11): 994-1004

Okuda T, Oh-i T. Cyclosporin A pharmacokinetics in a patient with psoriasis and obesity, presenting with high levels of low-density lipoprotein. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 299-300

Osborne R, Joel S, Trew D, et al. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 12-19

Pai MP, Bearden DT et al. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1081-91

Pai MP, Nafziger AN, Bertino JS. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrob Agent Chemother* 2011; 55(9): 4006-4011

Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother* 2000; 34(9): 1066-9

Pai MP. Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17 (5): e53-62

Park EJ, Pai MP, Dong T, Zhang J, Ko CW, Lawrence J, Crentsil V, Zhang L, Xu NN. The influence of body size descriptors on the estimation of kidney function in normal weight, overweight, obese, and morbidly obese adults. *Ann Pharmacother* 2012; 46(3): 317-28

Patwardhan RV, Johnson RF, Hoyumpa A Jr, Sheehan JJ, Desmond PV, Wilkinson GR, Branch RA, Schenker S. Normal metabolism of morphine in cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; 81(6): 1006-11

Patwardhan RV, Johnson RF, Hoyumpa Jr A, et al. Normal metabolism of morphine in cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; 81(6): 1006-11

Peng B, Hayes M, Resta D et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 935-42

Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 879-894

Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Penttilä A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 195-202

Petaï A, Kattynarath D, Azard J et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of imatinib in children and adults. *Clin Cancer Res* 2008; 14(21): 7102-7109

Phillips S, Edlbeck A, Kirby M, Goday P. Ideal body weight in children. *Nutr Clin Pract* 2007; 22(2): 240-5

Picard S, Titier K, Etienne G et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109(8): 3496-3499

Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res* 1958; 18: 853-856

Pischon T, Lahmann PH, Boeing H et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 920-31

Preudhomme C, Cayuela JM, Chomel JC, Corm S, Hayette S, Mahon FX. Recommendations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine-kinase de BCR-ABL dans les hémopathies malignes à chromosome Philadelphie. *Hématologie* 2010; 16: 65-79

Raebel MA, Malone DC, Conner DA, et al. Health services use and health care costs of obese and nonobese individuals. *Arch Intern Med* 2004; 164 (19): 2135-40

Rea DJ, Heimbach JK, Grande JP, et al. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors. *Kidney Int* 2006; 70(9): 1636-41

Reiss RA, Haas CE, Karki SD, et al. Lithium pharmacokinetics in the obese. *Clin Pharmacol Ther* 1994 ; 55(4): 392-8

Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371(9612): 569-78

Renton KW, Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. *Curr Drug Metab* 2004; 5: 235–243.

Ribbing J, Jonsson EN. Power, selection bias and predictive performance of the Population Pharmacokinetic Covariate Model. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2004; 31 (2): 109-34

Ritschel WA, Kaul S. Prediction of apparent volume of distribution in obesity. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1986; 8(4): 239-47

Robinson JD, Lupkiewicz SM, Palenik L, Lopez LM, Ariet M. Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40: 1016-9

Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1321–7

Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, et al. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit: patient, surgical, and anesthetic factors. *Anesthesiology* 1994; 81 (2): 410-8

Rosner GL et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer : results from cancer and leukemia group B study 8541. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3000-3008

Roubenoff R, Kehayias JJ. The meaning and measurement of lean body mass. *Nutr Rev* 1991; 49: 163–75

Ruggiero-Lopez D, Lecomte M, Moinet G, Patereau G, Lagarde M, Wiernsperger N. Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochem Pharmacol* 1999 ; 58(11): 1765-73

Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 14(4)

Sambol NC, Chiang J, Lin ET, Goodman AM, Liu CY, Benet LZ, Cogan MG. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol* 1995 ; 35(11): 1094-102

- Sambol NC, Chiang J, O'Conner M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin in healthy subjects and patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1012-21
- Sardinha LB, Silva AM, Minderico CS, et al. Effect of body surface area calculations on body fat estimates in non-obese and obese subjects. *Physiol Meas* 2006; 27: 1197-209
- Savage DG, Antman KH, Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346 (9): 683-693
- Sawe J, Kager L, Svensson JO, Rane A. Oral morphine in cancer patients: in vivo kinetics and in vitro hepatic glucuronidation. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19: 495-501
- Schmidli H, Peng B, Riviere GJ, Capdeville R, Hensley M, Gathmann I, Bolton AE, Racine-Poon A. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 35-44
- Schmitt A, Gladiéff L, Lansiaux A, et al. A universal formula based on cystatin C to perform individual dosing of carboplatin in normal weight, underweight, and obese patients. *Clin Cancer Res* 2009 15; 15 (10): 3633-9
- Schmitt Antonin. Détermination des caractéristiques des patients impliquées dans les toxicités hématologiques consécutives à l'administration de médicaments anticancéreux : apport de la méthodologie de pharmacocinétique/pharmacodynamique de population. 171p. Thèse : Sciences de la vie et de la santé – Pharmacologie. Université Toulouse III – Paul Sabatier : 28 octobre 2010
- Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000, 92(3): 727-38
- Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, et al. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 1991; 73(6): 790-3
- Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993; 78: 657-65
- Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69(3): 348-56
- Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, Hoppenstein D, Shabat S.&Fredman B. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. *J Clin Anesth* 2005; 17: 537-42
- Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1977 ; 5 : 445-79
- Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetic data analysis : rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev* 1984 ; 15 : 153-71
- Shibutani K, Inchiosa Jr MA, Sawada K, et al. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). *Anesthesiology* 2004; 101 (3): 603-13
- Shukla UA, Chi EM, Lehr KH. Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients. *Ann Pharmacother* 2004 ; 38(1): 30-5
- Simon N, Le Guellec C, Laporte S. Approche pharmacocinétique de population. *Médecine Thérapeutique* 2005, 11(3) : 212-215
- Simon N. Pharmacocinétique de population ; Introduction à Nonmem, Solal Ed, 2006 Marseille. 103p.
- Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, et al. Disposition of metformin (N,N-dimethylbiguanide) in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 683-93

Smith HL, Meldrum DJ, Brennan LJ. Childhood obesity: a challenge for the anaesthetist ? *Paediat Anaesth* 2002; 12: 750-761

Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH, Chatelut E, Rowinsky EK, Verweij J, Baker SD. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4707-13

Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378(9793): 804-14

Takahashi N, Wakita H, Miura M et al. Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical responses in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88(6): 809-813

Tang H, Hussain M, Leal E, et al. Controversy in the allometric application of fixed- versus varying-exponent models: a statistical and mathematical perspective. *J Pharm Sci* 2011; 100 (2): 402-10

Teng JF, Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia and metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. *Ther Drug Monit* 2012; 34(1): 85-97

Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood* 2004; 104: 3739-45

Thompson LA, Lawson AP, Sutphin SD, Steinke D, Adam VR. Description of current practices of empiric chemotherapy dose adjustment in obese adult patients. *J Oncol Pract* 2010; 6(3): 141-145

Timmins P, Donahue S, Meeker J, et al. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 721-9

Traynor, A M, A N Nafziger, and J S Bertino, Jr. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob. Agents Chemother* 1995; 39: 545-548

Triggs EJ, Nation RL, Long A, Ashley JJ. Pharmacokinetics in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8: 55-62

Tsu LV, Dager WE. Comparison of bivalirudin dosing strategies using total, adjusted, and ideal body weights in obese patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2012; 32(1): 20-6

Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 235-46

Urien S. Approches de population et modélisation en pharmacologie. *La lettre du Pharmacologue* 2002 ; 16 (3) : 79-81

Urien S. La pharmacocinétique de population, aspects fondamentaux. *La lettre du Pharmacologue* 2003 ; 17 (3) : 97-102

Van de Wetering K, Zelcer, Kuil A et al. Multidrug resistance proteins 2 and 3 provide alternative routes for hepatic excretion of morphine-glucuronides. *Mol Pharmacol* 2007; 72(2): 387-394

Van Kralingen S, Diepstraten J, Peeters MYM, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50 (11): 739-50

Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond.)* 2012; 122(6): 253-70

West GB, Brown JH, Enquist BJ. The fourth dimension of life: fractal geometry and allometric scaling of organisms. *Science* 1999; 284: 1677-9

White CR, Seymour RS. Mammalian basal metabolic rate is proportional to body mass ^{2/3}. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4046-9

WHO, Regional Office for Europe. What we do: Diabetes. Facts and figures. Accessible sur le site Internet: www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/facts-and-figures (consulté le 20/07/2012)

Widmer N, Decosterd LA, Csajka C et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of α 1-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(1): 97-112

Wree A, Kahraman A, Gerken G, et al. Obesity affects the liver: the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion* 2011; 83(1-2): 124-33

Xu J, Kulkarni SR, Li L, Slitt AL. UDP-glucuronosyltransferase expression in mouse liver is increased in obesity- and fasting-induced steatosis. *Drug Metab Dispos* 2012; 40(2): 259-66

Zavorsky GS. Cardiopulmonary aspects of obesity in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(2): 267-84

Zolk O. Disposition of metformin: variability due to polymorphisms of organic cation transporters. *Ann Med* 2012; 44(2) :119-29

9. Liste des figures et tableaux

Figures :

- Figure 1. Relation entre le LBW (selon formule de James en ligne pointillées et Janmahasatian en ligne pleine) et le poids total dans une population d'hommes avec une taille standardisée de 1,7m
- Figure 2. Courbes IBW et LBW en fonction de la taille (comparaison des différentes équations d'estimation)
- Figure 3. Etude observationnelle des prescriptions d'énoxaparine en fonction du poids (n=50). La ligne pleine l'utilisation d'une posologie de 1 mg/kg
- Figure 4. Corrélations clairance normalisée du médicament en fonction du poids total selon différents estimateurs de poids
- Figure 5. Pourcentages de succès à l'inclusion de différentes covariables physiologiques pour décrire la clairance d'un médicament
- Figure 6. Pourcentages de succès à l'intégration d'un estimateur de poids pour décrire la clairance d'un médicament
- Figure 7. Corrélations clairance normalisée du médicament en fonction du poids chez l'adulte selon différents estimateurs de poids et calculées par régression
- Figure 8. Le concept de clairance
- Figure 9. Différence entre la concentration prédite et la concentration observée. L'erreur ε a une distribution de moyenne nulle et d'écart-type σ
- Figure 10. Clairance observées et clairances prédites
- Figure 11. Clairance prédite/clairance observée et variabilité interoccasion
- Figure 12. Structure chimique de la metformine
- Figure 13. Principaux transporteurs de la metformine impliqués dans l'absorption, la recapture hépatique, et l'excrétion urinaire
- Figure 14. Structure chimique de la morphine
- Figure 15. Représentation schématique du mécanisme d'action de l'imatinib
- Figure 16. Principaux mécanismes de résistance à l'imatinib : 3 partenaires importants
- Figure 17. Structure chimique du mésylate d'imatinib
- Figure 18. Structure chimique du métabolite de l'imatinib : N-desméthyl imatinib
- Figure 19. Concentrations plasmatiques de metformine (mg/L) en fonction du temps (h) : extrait (n=12) des prédictions individuelles bayésiennes (en vert) et des prédictions de population (en rouge)
- Figure 20. Estimation du « shrinkage » pour le V_d/F et CL/F . Les valeurs inférieures à 30% sont considérées comme satisfaisantes
- Figure 21. Modèle metformine : courbes individuelles de concentrations plasmatiques en fonction du temps (figures « spaghettis »)
- Figure 22. Modèle metformine, exemple de corrélation : CL/F en fonction de l'âge

- Figure 23. Modèle metformine, exemple de corrélation : CL/F en fonction de la créatinine sérique (SCR)
- Figure 24. Modèle metformine, exemple de corrélation : CL/F en fonction de LBW
- Figure 25. Modèle final metformine : convergences des algorithmes SAEM dans Monolix[®]
- Figure 26. Concentrations plasmatiques d'imatinib (composé parent) (mg/L) en fonction du temps (h) : extrait (n=12) des prédictions individuelles bayésiennes et des prédictions de population
- Figure 27. Concentrations plasmatiques du CGP 74588 (métabolite) (mg/L) en fonction du temps (h) : extrait (n=12) des prédictions individuelles bayésiennes et des prédictions de population
- Figure 28. Modèle intégré final pour l'imatinib : distribution des résidus
- Figure 29. Modèle intégré final pour le CGP 74588 (métabolite de l'imatinib) : distribution des résidus

Tableaux

- Tableau 1. Principaux descripteurs de poids utilisés en pharmacocinétique
- Tableau 2. Clairance rénale de l'énoxaparine chez des sujets obèses et non-obèses
- Tableau 2. Comparaison des clairances normalisées du busulfan par différents estimateurs de poids chez des patients non-obèses (IMC de 18 à 26.9 kg/m²), obèses (IMC de 27 à 35 kg/m²) et atteints d'obésité morbide IMC > 35 kg/m²)
- Tableau 3. Descripteurs de poids recommandés pour un schéma de type dose de charge
- Tableau 4. Descripteurs de poids recommandés pour un schéma de type dose maintenance
- Tableau 5. Propositions d'estimateurs de poids en dose de charge et en dose d'entretien
- Tableau 6. Schémas posologiques recommandés chez l'enfant obèse

10. ANNEXES

Annexe 1 :

modèles pharmacocinétiques utilisés dans Monolix (exemple de la metformine et de l'imatinib/CGP74588)

Annexe 2 :

Extrait tableau données (database Monolix[®]) de l'analyse morphine

Annexe 3 :

Extrait tableau données P1/19 (database Monolix[®]) de l'analyse imatinib + CGP74588

Annexe 4 :

exemple de rapport d'analyse Monolix[®] (modèle final intégré imatinib + CGP74588)

Annexe 1 :

Modèle metformine utilisé dans Monolix[®] : absorption orale monocompartimentale d'ordre 1

```
$PROBLEM 1st order oral absorption with one compartment and OCC, SS : ka, V, CL
```

```
$PSI ka V CL bioD  
$REG DS THO  
$PK
```

```
k=CL/V  
p1=DS*ka/(V*(ka-k))  
tl = T  
if (THO > 0)  
  ssk=(1-exp(-k*THO))  
else  
  ssk=1  
end  
if (THO > 0)  
  ssa=(1-exp(-ka*THO))  
else  
  ssa=1  
end
```

```
eff = (780/DS)**bioD  
C = eff*p1*(exp(-k*tl)/ssk - exp(-ka*tl)/ssa)
```

```
$OUTPUT  
OUTPUT1 = C
```

Modèle intégré imatinib/CGP 74588 utilisé dans Monolix®

LEM First order transit absorption with one compartment-1 met

\$MODEL
COMP = (Qc)
COMP = (MET)

\$PSI ka V CI Vmfm CLmfm

\$PK
;The continuous "number" of transit compartments is $MTT1 \cdot KTR1$.
KA1 = ka ;Rate of first order absorption in compartment 1.
k = CI/V
km = CLmfm/Vmfm

;In file oral1_1cpt_MttKtrkaVCI_custom_mlxt, absorption is defined explicitly
;in the ODE instead of using the keywords MTT, KTR, and KA.

\$ODE
DDT_Qc = - k*Qc
DDT_MET = k*Qc - km*MET

\$OUTPUT
OUTPUT1 = Qc/V
OUTPUT2 = MET/Vmfm

Annexe 2

Pharmacocinétique de population de la morphine (essai OBEMO)

Extrait du tableau de données (database) destinée à l'analyse par Monolix

| #ID | TIME | AMT | DV | CENS | YTP | MDV | AGE | TAILLE | POIDS | SEX | BMI | BSA | LBW |
|-----|------|-------|-------|------|-----|-----|-----|--------|-------|-----|-------|------|-------|
| 1 | 0 | 22600 | 0 | 0 | 1 | 1 | 36 | 159 | 112.7 | 1 | 44.58 | 2.11 | 46.23 |
| 1 | 0.5 | 0 | 0.5 | 1 | 1 | 0 | 36 | 159 | 112.7 | 1 | 44.58 | 2.11 | 46.23 |
| 1 | 1 | 0 | 7.54 | 0 | 1 | 0 | 36 | 159 | 112.7 | 1 | 44.58 | 2.11 | 46.23 |
| 1 | 2 | 0 | 4.51 | 0 | 1 | 0 | 36 | 159 | 112.7 | 1 | 44.58 | 2.11 | 46.23 |
| 1 | 3 | 0 | 1.64 | 0 | 1 | 0 | 36 | 159 | 112.7 | 1 | 44.58 | 2.11 | 46.23 |
| 1 | 4 | 0 | 1.43 | 0 | 1 | 0 | 36 | 159 | 112.7 | 1 | 44.58 | 2.11 | 46.23 |
| 1 | 6 | 0 | 0.5 | 1 | 1 | 0 | 36 | 159 | 112.7 | 1 | 44.58 | 2.11 | 46.23 |
| 1 | 8 | 0 | 0.5 | 1 | 1 | 0 | 36 | 159 | 112.7 | 1 | 44.58 | 2.11 | 46.23 |
| 1 | 12 | 0 | 0.5 | 1 | 1 | 0 | 36 | 159 | 112.7 | 1 | 44.58 | 2.11 | 46.23 |
| 2 | 0 | 22600 | 0 | 0 | 1 | 1 | 44 | 163 | 94.1 | 1 | 35.42 | 1.99 | 51.36 |
| 2 | 0.5 | 0 | 6.26 | 0 | 1 | 0 | 44 | 163 | 94.1 | 1 | 35.42 | 1.99 | 51.36 |
| 2 | 1 | 0 | 33.02 | 0 | 1 | 0 | 44 | 163 | 94.1 | 1 | 35.42 | 1.99 | 51.36 |
| 2 | 2 | 0 | 9.03 | 0 | 1 | 0 | 44 | 163 | 94.1 | 1 | 35.42 | 1.99 | 51.36 |
| 2 | 3 | 0 | 5.44 | 0 | 1 | 0 | 44 | 163 | 94.1 | 1 | 35.42 | 1.99 | 51.36 |
| 2 | 4 | 0 | 1.47 | 0 | 1 | 0 | 44 | 163 | 94.1 | 1 | 35.42 | 1.99 | 51.36 |
| 2 | 6 | 0 | 0.5 | 1 | 1 | 0 | 44 | 163 | 94.1 | 1 | 35.42 | 1.99 | 51.36 |
| 2 | 8 | 0 | 0.5 | 1 | 1 | 0 | 44 | 163 | 94.1 | 1 | 35.42 | 1.99 | 51.36 |
| 2 | 12 | 0 | 0.5 | 1 | 1 | 0 | 44 | 163 | 94.1 | 1 | 35.42 | 1.99 | 51.36 |
| 3 | 0 | 22600 | 0 | 0 | 1 | 1 | 37 | 164 | 135.7 | 1 | 50.45 | 2.34 | 43.87 |
| 3 | 0.5 | 0 | 3.13 | 0 | 1 | 0 | 37 | 164 | 135.7 | 1 | 50.45 | 2.34 | 43.87 |
| 3 | 1 | 0 | 15.78 | 0 | 1 | 0 | 37 | 164 | 135.7 | 1 | 50.45 | 2.34 | 43.87 |
| 3 | 2 | 0 | 8.15 | 0 | 1 | 0 | 37 | 164 | 135.7 | 1 | 50.45 | 2.34 | 43.87 |
| 3 | 3 | 0 | 4.87 | 0 | 1 | 0 | 37 | 164 | 135.7 | 1 | 50.45 | 2.34 | 43.87 |
| 3 | 4 | 0 | 3.3 | 0 | 1 | 0 | 37 | 164 | 135.7 | 1 | 50.45 | 2.34 | 43.87 |
| 3 | 6 | 0 | 1.78 | 0 | 1 | 0 | 37 | 164 | 135.7 | 1 | 50.45 | 2.34 | 43.87 |
| 3 | 8 | 0 | 1.29 | 0 | 1 | 0 | 37 | 164 | 135.7 | 1 | 50.45 | 2.34 | 43.87 |
| 3 | 12 | 0 | 1.25 | 0 | 1 | 0 | 37 | 164 | 135.7 | 1 | 50.45 | 2.34 | 43.87 |
| 4 | 0 | 22600 | 0 | 0 | 1 | 1 | 42 | 188 | 180 | 0 | 50.93 | 2.91 | 80.66 |
| 4 | 0.5 | 0 | 6.95 | 0 | 1 | 0 | 42 | 188 | 180 | 0 | 50.93 | 2.91 | 80.66 |
| 4 | 1 | 0 | 13.35 | 0 | 1 | 0 | 42 | 188 | 180 | 0 | 50.93 | 2.91 | 80.66 |
| 4 | 2 | 0 | 6.47 | 0 | 1 | 0 | 42 | 188 | 180 | 0 | 50.93 | 2.91 | 80.66 |
| 4 | 3 | 0 | 5 | 0 | 1 | 0 | 42 | 188 | 180 | 0 | 50.93 | 2.91 | 80.66 |
| 4 | 4 | 0 | 3.31 | 0 | 1 | 0 | 42 | 188 | 180 | 0 | 50.93 | 2.91 | 80.66 |

ID: identification des sujets; AMT: dose administrée (exprimée en morphine base); DV: concentration; MDV: missing dependent variable; BMI: body mass index; BSA: surface corporelle; LBW: Lean body weight (poids de masse maigre)

Annexe 3 Pharmacocinétique de population de l'imatinib et de son métabolite (CGP74588)

Extrait tableau données (page 1/19) destiné à l'analyse par Monolix

| #ID | AMT | Y TYPE | II | tho | TAD | DV | MDV | Sex | Age0 | HGT0 | BW median | BMI median | LBM2 median | BSA median | IBW median | PNWT median | SCR median | CICr. Cockroft | MDRD median | EVID | T_ABS |
|-----|-------|-----------|----|-----|-------|------|-----|-----|------|------|--------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|-------------------|----------------|------|-------|
| 1 | 83.7 | 1 | 8 | 8 | 0 | 0 | 1 | 2 | 77 | 1.57 | 67 | 27.2 | 40.3 | 1.7 | 49.5 | 60.6 | 81 | 54.2 | 63.2 | 4 | 0 |
| 1 | 0.0 | 1 | 0 | 8 | 3 | 0.8 | 0 | 2 | 77 | 1.57 | 67 | 27.2 | 40.3 | 1.7 | 49.5 | 60.6 | 81 | 54.2 | 63.2 | 0 | 3 |
| 1 | 0.0 | 2 | 0 | 8 | 3 | 0.1 | 0 | 2 | 77 | 1.57 | 67 | 27.2 | 40.3 | 1.7 | 49.5 | 60.6 | 81 | 54.2 | 63.2 | 0 | 3 |
| 1 | 0.0 | 1 | 0 | 8 | 12.5 | 0.6 | 0 | 2 | 77 | 1.57 | 67 | 27.2 | 40.3 | 1.7 | 49.5 | 60.6 | 81 | 54.2 | 63.2 | 0 | 12.5 |
| 1 | 0.0 | 2 | 0 | 8 | 12.5 | 0.1 | 0 | 2 | 77 | 1.57 | 67 | 27.2 | 40.3 | 1.7 | 49.5 | 60.6 | 81 | 54.2 | 63.2 | 0 | 12.5 |
| 2 | 251.1 | 1 | 24 | 24 | 0 | 0 | 1 | 2 | 62 | 1.54 | 89 | 37.5 | 46.0 | 1.9 | 46.8 | 62.3 | 83 | 87.0 | 64.2 | 4 | 0 |
| 2 | 0.0 | 1 | 0 | 24 | 3.8 | 2.68 | 0 | 2 | 62 | 1.54 | 89 | 37.5 | 46.0 | 1.9 | 46.8 | 62.3 | 83 | 87.0 | 64.2 | 0 | 3.8 |
| 2 | 0.0 | 2 | 0 | 24 | 3.8 | 0.36 | 0 | 2 | 62 | 1.54 | 89 | 37.5 | 46.0 | 1.9 | 46.8 | 62.3 | 83 | 87.0 | 64.2 | 0 | 3.8 |
| 2 | 0.0 | 1 | 0 | 24 | 6.5 | 1.78 | 0 | 2 | 62 | 1.54 | 89 | 37.5 | 46.0 | 1.9 | 46.8 | 62.3 | 83 | 87.0 | 64.2 | 0 | 6.5 |
| 2 | 0.0 | 2 | 0 | 24 | 6.5 | 0.26 | 0 | 2 | 62 | 1.54 | 89 | 37.5 | 46.0 | 1.9 | 46.8 | 62.3 | 83 | 87.0 | 64.2 | 0 | 6.5 |
| 3 | 334.8 | 1 | 12 | 12 | 0 | 0 | 1 | 1 | 21 | 1.79 | 59 | 18.4 | 52.2 | 1.7 | 73.6 | 62.2 | 86 | 100.4 | 124.2 | 4 | 0 |
| 3 | 0.0 | 1 | 0 | 12 | 12.5 | 0.8 | 0 | 1 | 21 | 1.79 | 59 | 18.4 | 52.2 | 1.7 | 73.6 | 62.2 | 86 | 100.4 | 124.2 | 0 | 12.5 |
| 3 | 334.8 | 1 | 12 | 12 | 0 | 0 | 1 | 1 | 21 | 1.79 | 59 | 18.4 | 52.2 | 1.7 | 73.6 | 62.2 | 86 | 100.4 | 124.2 | 4 | 48 |
| 3 | 0.0 | 1 | 0 | 12 | 5 | 1.95 | 0 | 1 | 21 | 1.79 | 59 | 18.4 | 52.2 | 1.7 | 73.6 | 62.2 | 86 | 100.4 | 124.2 | 0 | 53 |
| 3 | 0.0 | 2 | 0 | 12 | 5 | 0.38 | 0 | 1 | 21 | 1.79 | 59 | 18.4 | 52.2 | 1.7 | 73.6 | 62.2 | 86 | 100.4 | 124.2 | 0 | 53 |
| 3 | 334.8 | 1 | 12 | 12 | 0 | 0 | 1 | 1 | 21 | 1.79 | 59 | 18.4 | 52.2 | 1.7 | 73.6 | 62.2 | 86 | 100.4 | 124.2 | 4 | 96 |
| 3 | 0.0 | 1 | 0 | 12 | 13.5 | 2.87 | 0 | 1 | 21 | 1.79 | 59 | 18.4 | 52.2 | 1.7 | 73.6 | 62.2 | 86 | 100.4 | 124.2 | 0 | 109.5 |
| 3 | 0.0 | 2 | 0 | 12 | 13.5 | 0.45 | 0 | 1 | 21 | 1.79 | 59 | 18.4 | 52.2 | 1.7 | 73.6 | 62.2 | 86 | 100.4 | 124.2 | 0 | 119.5 |
| 3 | 0.0 | 2 | 0 | 12 | 12.5 | 0.21 | 0 | 1 | 21 | 1.79 | 59 | 18.4 | 52.2 | 1.7 | 73.6 | 62.2 | 86 | 100.4 | 124.2 | 0 | 12.5 |
| 4 | 167.4 | 1 | 24 | 24 | 0 | 0 | 1 | 2 | 76 | 1.6 | 69 | 27.0 | 41.7 | 1.7 | 52.2 | 63.1 | 64 | 71.8 | 83.2 | 4 | 0 |
| 4 | 0.0 | 1 | 0 | 24 | 21.3 | 0.6 | 0 | 2 | 76 | 1.6 | 69 | 27.0 | 41.7 | 1.7 | 52.2 | 63.1 | 64 | 71.8 | 83.2 | 0 | 21.3 |
| 4 | 0.0 | 2 | 0 | 24 | 21.3 | 0.15 | 0 | 2 | 76 | 1.6 | 69 | 27.0 | 41.7 | 1.7 | 52.2 | 63.1 | 64 | 71.8 | 83.2 | 0 | 21.3 |
| 5 | 334.8 | 1 | 24 | 24 | 0 | 0 | 1 | 1 | 80 | 1.72 | 65 | 22.0 | 52.7 | 1.8 | 67.3 | 65.4 | 76 | 63.1 | 109.2 | 4 | 0 |
| 5 | 0.0 | 1 | 0 | 24 | 25.7 | 0.64 | 0 | 1 | 80 | 1.72 | 65 | 22.0 | 52.7 | 1.8 | 67.3 | 65.4 | 76 | 63.1 | 109.2 | 0 | 25.7 |
| 5 | 0.0 | 2 | 0 | 24 | 25.7 | 0.34 | 0 | 1 | 80 | 1.72 | 65 | 22.0 | 52.7 | 1.8 | 67.3 | 65.4 | 76 | 63.1 | 109.2 | 0 | 25.7 |
| 6 | 334.8 | 1 | 24 | 24 | 0 | 0 | 1 | 1 | 42 | 1.6 | 64 | 25.0 | 49.1 | 1.7 | 56.7 | 60.7 | 90 | 85.7 | 102.4 | 4 | 0 |
| 6 | 0.0 | 1 | 0 | 24 | 15 | 0.74 | 0 | 1 | 42 | 1.6 | 64 | 25.0 | 49.1 | 1.7 | 56.7 | 60.7 | 90 | 85.7 | 102.4 | 0 | 15 |
| 6 | 0.0 | 2 | 0 | 24 | 15 | 0.25 | 0 | 1 | 42 | 1.6 | 64 | 25.0 | 49.1 | 1.7 | 56.7 | 60.7 | 90 | 85.7 | 102.4 | 0 | 15 |
| 7 | 502.2 | 1 | 24 | 24 | 0 | 0 | 1 | 1 | 69 | 1.8 | 85 | 26.2 | 63.8 | 2.0 | 74.5 | 82.1 | 83 | 89.4 | 101.6 | 4 | 0 |
| 7 | 0.0 | 1 | 0 | 24 | 23.5 | 0.7 | 0 | 1 | 69 | 1.8 | 85 | 26.2 | 63.8 | 2.0 | 74.5 | 82.1 | 83 | 89.4 | 101.6 | 0 | 23.5 |
| 7 | 0.0 | 2 | 0 | 24 | 23.5 | 0.25 | 0 | 1 | 69 | 1.8 | 85 | 26.2 | 63.8 | 2.0 | 74.5 | 82.1 | 83 | 89.4 | 101.6 | 0 | 23.5 |
| 8 | 251.1 | 1 | 24 | 24 | 0 | 0 | 1 | 1 | 50 | 1.7 | 56 | 19.4 | 47.8 | 1.6 | 65.6 | 57.6 | 104 | 59.6 | 83.6 | 4 | 0 |
| 8 | 0.0 | 1 | 0 | 24 | 10.75 | 0.33 | 0 | 1 | 50 | 1.7 | 56 | 19.4 | 47.8 | 1.6 | 65.6 | 57.6 | 104 | 59.6 | 83.6 | 0 | 10.75 |
| 8 | 0.0 | 2 | 0 | 24 | 10.75 | 0.1 | 0 | 1 | 50 | 1.7 | 56 | 19.4 | 47.8 | 1.6 | 65.6 | 57.6 | 104 | 59.6 | 83.6 | 0 | 10.75 |
| 9 | 334.8 | 1 | 24 | 24 | 0 | 0 | 1 | 2 | 55 | 1.55 | 62 | 25.8 | 38.1 | 1.6 | 47.7 | 57.2 | 83 | 66.0 | 65.8 | 4 | 0 |

Y type:1 pour imatinib, 2 pour CGP74588;DV:concentration; MDV: missing dependent variable;TAD:délat après administration;T_Abs: délat cumulé si plusieurs occasions

pop_parameters.txt

 * Vmfm2.mat
 * July 23, 2012 at 14:52:10

Estimation of the population parameters

| | parameter | s.e. (lin) | r.s.e.(%) | p-value |
|--------------------------|-----------|------------|-----------|---------|
| ka | : 1 | 0.013 | 1 | |
| V | : 288 | 19 | 7 | |
| beta_V(t_IBW median) | : 1 | - | - | - |
| C1 | : 8.42 | 0.45 | 5 | |
| beta_C1(t_IBW median) | : 0.75 | - | - | - |
| Vmfm | : 77.7 | 16 | 20 | |
| beta_Vmfm(t_IBW median) | : 1 | - | - | - |
| CLmfm | : 41.8 | 3 | 7 | |
| beta_CLmfm(t_IBW median) | : 0.75 | - | - | - |
| omega_ka | : 0 | - | - | |
| omega_V | : 0 | - | - | |
| omega_C1 | : 0.333 | 0.025 | 7 | |
| omega_Vmfm | : 0 | - | - | |
| omega_CLmfm | : 0.423 | 0.044 | 10 | |
| corr(C1,CLmfm) | : 0.911 | 0.12 | 13 | |
| kappa_ka | : 0 | - | - | |
| kappa_V | : 0.615 | 0.059 | 10 | |
| kappa_C1 | : 0 | - | - | |
| kappa_Vmfm | : 0 | - | - | |
| kappa_CLmfm | : 0 | - | - | |
| a_1 | : 0.444 | 0.029 | 6 | |
| a_2 | : 0.141 | 0.0075 | 5 | |

correlation matrix (IIV)

| | | | | | |
|-------|---|---|------|---|---|
| C1 | 0 | | | | |
| CLmfm | 0 | 0 | | | |
| | 0 | 0 | 1 | | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 0 | 0 | 0.91 | 0 | 1 |

correlation matrix of the estimates(linearization)

| | | | | | |
|-------|-------|-------|------|-------|---|
| ka | 1 | | | | |
| V | -0.04 | 1 | | | |
| C1 | -0.06 | -0.05 | 1 | | |
| Vmfm | 0.04 | -0.18 | 0.08 | 1 | |
| CLmfm | -0.04 | -0.02 | 0.75 | -0.11 | 1 |

Eigenvalues (min, max, max/min): 0.23 1.8 7.8

| | | | | | |
|-------------|-------|-------|-------|-------|---|
| omega_C1 | 1 | | | | |
| omega_CLmfm | -0.05 | 1 | | | |
| kappa_V | 0.03 | 0 | 1 | | |
| a_1 | -0.3 | 0.02 | -0.24 | 1 | |
| a_2 | 0.01 | -0.24 | -0.05 | -0.04 | 1 |

Eigenvalues (min, max, max/min): 0.62 1.4 2.3

Numerical covariates

t_IBW median = log(IBW median/70)

Elapsed time is 1.92e+003 seconds.

CPU time is 7.46e+003 seconds.

Log-likelihood Estimation by linearization

| | |
|--------------------------------------|--------|
| -2 x log-likelihood: | 406.51 |
| Akaike Information Criteria (AIC): | 428.51 |
| Bayesian Information Criteria (BIC): | 462.40 |

Log-likelihood Estimation by Importance Sampling
Sampling distribution for the random effects: t with 5 d.f

| | | |
|--------------------------------------|--------|-------|
| -2 x log-likelihood: | 395.06 | (0.8) |
| Akaike Information Criteria (AIC): | 417.06 | (0.8) |
| Bayesian Information Criteria (BIC): | 450.96 | (0.8) |

Elapsed time is 413 seconds.
CPU time is 1.6e+003 seconds.
