



HAL
open science

Modélisation et prédiction quantitative des interactions médicamenteuses : impact de la physiopathologie et de la voie d'abord sur la pharmacocinétique des substrats

Vianney Tuloup

► **To cite this version:**

Vianney Tuloup. Modélisation et prédiction quantitative des interactions médicamenteuses : impact de la physiopathologie et de la voie d'abord sur la pharmacocinétique des substrats. Pharmacologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10213 . tel-04792320

HAL Id: tel-04792320

<https://theses.hal.science/tel-04792320v1>

Submitted on 20 Nov 2024

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.

**THÈSE de DOCTORAT DE
L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1**

Ecole Doctorale ED N°341
Évolution Écosystèmes Microbiologie Modélisation
(E2M2)

Discipline : Pharmacologie

Soutenue publiquement le 30/10/2023, par :

Vianney Tuloup

**Modélisation et prédiction quantitative
des interactions médicamenteuses :
Impact de la physiopathologie et de la
voie d'abord sur la pharmacocinétique
des substrats**

Devant le jury composé de :

Pr Geneviève UBEAUD-SEQUIER

PU-PH, Hopitaux Universitaires de Strabourg, Université de
Strabourg **Dr David TERNANT**

MCU-PH, CHRU Tours, Faculté de Médecine de Tours

Pr Françoise STANKE-LABESQUE

PU-PH, CHUGA, Université de Médecine Grenoble-Alpes

Pr Michel TOD

PU-PH, UCBL Lyon 1 - HCL

Pr Laurent BOURGUIGNON

PU-PH, UCBL Lyon 1 - HCL

Rapporteuse

Rapporteur

Examinatrice

Président de jury

Directeur de thèse

"Il ne suffit pas de dire : je me suis trompé ; il faut dire comment on s'est trompé."
Dr. Claude Bernard

Ad Majorem Dei Gloriam

Remerciements

A Madame le Professeur Françoise STANKE :

Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Recevez par ces quelques mots l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame le Professeur Geneviève UBEAUD :

Merci d'avoir accepté de relire, rapporter et juger ce travail de thèse. Veuillez recevoir par ces mots l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur David TERNANT :

Merci David d'avoir accepté de relire, rapporter et juger ma thèse de science. Reçois ici ma profonde gratitude pour ce travail. Au plaisir de collaborer avec toi et toute l'équipe de la pharmacologie tourangelle pour les années à venir !

A Monsieur le Professeur Laurent BOURGUIGNON :

Merci d'avoir accepté la veille du premier confinement d'encadrer ma thèse d'Université, enfin aujourd'hui soutenue. Merci pour les nombreuses discussions à Pierre Garraud sur des sujets si divers qu'il est impossible de les énumérer ici. Merci pour tes enseignements. Trouve ici ma sincère reconnaissance pour ton aide depuis 3 ans

A Monsieur le Professeur Michel TOD :

Professeur, c'est vous qui avez initié ce sujet, en me le proposant comme sujet de Master. Quatre ans plus tard le voici, soutenu. Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail, et de me faire l'honneur de juger et sanctionner cette thèse. Veuillez trouver dans ces mots l'expression de ma profonde gratitude.

A tous mes maîtres et enseignants de pharmacocinétique : Pr M. TOD, Dr N.BLEYZAC, Pr S.GOUTELLE, Pr L.BOURGUIGNON : :

C'est vous qui m'avez donné le goût de la modélisation, du TDM, des interactions. C'est vous qui m'avez transmis cet intérêt profond pour la recherche et sa transmission aux plus jeunes. La route est longue, et j'espère rester digne tout au long de ma carrière de ce cadeau que vous m'avez fait durant ma formation lyonnaise.

A mes amis, co-internes et maintenanants confrères et consœurs : Louis, Béné, Jéré :

Pour tous les moments passés ensemble. Il y en a eu beaucoup, il y en aura beaucoup d'autres. C'est une immense joie que de pouvoir vous appeler amis.

A tous ceux de la fac de pharmacie :

Bambi est devenu grand. Enfin. Nos chemins se sont peut-être éloignés, entre diverses filières, divers lieux de vie et d'exercice. Mais tous, avez contribué à qui je suis aujourd'hui. Merci. Je ne vous oublierai jamais, et suis toujours dispo pour un verre !

A Antoine :

On y est. Merci pour ton soutien sans faille. Bravo pour tout ce que tu as fait, mon ami.

A mes parents, grands-parents, oncles et tantes, frère :

Plusieurs cairns sont passés. Le bac, PACES, l'internat, la thèse d'exercice... Un nouveau vient d'être franchi. Et je n'aurai pas pu poser mon petit caillou sur celui des autres marcheurs sans vous pour m'épauler, me conseiller, me remuer. Merci.

A toi, ma bien-aimée :

Il en faut du courage pour me supporter. Il en faut encore plus pour me supporter dans cette épreuve marathon. Merci à toi pour ton soutien, ta relecture, tes suggestions. Merci pour le temps offert pour la rédaction. Merci pour la vie à deux. Trouve ici, et dans chaque jour qui passe l'expression de tout mon amour.

A toi qui est et persévère, A toi qui est devient, A toi qui était, est et restera toujours :

Vous êtes le soleil de mes jours, la lune de mes nuits.

Résumé :

La gestion de la variation d'exposition médicamenteuse en cas de pathologie ou d'interaction associée est une préoccupation quotidienne des pharmaciens cliniques et des pharmacologues. Anticiper et prédire la variation d'exposition en substrat chez un patient polymédiqué ou dégradant une fonction physiologique est une des clés permettant d'éviter un grand nombre d'évènements iatrogènes. La question des interactions pharmacocinétiques est un problème pharmacologique bien connu, et réglementairement encadré lors de la conception d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'une nouvelle molécule. Cependant, les études d'interactions ne concernent que certains interacteurs chefs de file, et ne sont pas couplées aux études portant sur les variations physiopathologiques, du sujet insuffisant rénal par exemple. Il peut alors devenir ardu d'adapter la posologie d'un traitement sur la seule base du résumé des caractéristiques du produit, ce dernier apportant peu d'informations précises à l'heure d'une médecine de plus en plus personnalisée.

La modélisation pharmacocinétique est un des moyens permettant de pallier cette absence ou insuffisance de données. En se servant des données publiées de la littérature pour établir un modèle prédictif adaptable à d'autres substrats, il est possible d'offrir au clinicien comme au pharmacien ou au pharmacologue une estimation quantitative de la variation d'exposition en la molécule d'intérêt, et ainsi renforcer la prise de décision sur la juste prescription thérapeutique.

Dans une première partie, en partant d'un modèle déjà publié, nous avons évalué et comparé l'ensemble des interactions impliquant les substrats disponibles dans la base de données de DDI-Predictor et deux inducteurs majeurs. A efficacité clinique identique, nous avons pu démontrer que la rifabutine provoque moins d'interactions médicamenteuses majeures que la rifampicine et pourrait devenir, sous réserves d'essais cliniques randomisés contrôlés, une nouvelle ligne thérapeutique validée dans le traitement des infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus spp.*

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'impact de la fonction rénale sur le métabolisme hépatique. Les données de la littérature indiquent une baisse effective de l'activité enzymatique aux stades les plus graves de l'insuffisance rénale chronique, sans pour autant proposer d'estimation quantitative de cette variation. A l'aide d'un modèle non linéaire sous contrainte, nous avons pu estimer l'impact de la baisse de la fonction rénale sur l'inhibition du métabolisme cytochromique, et ceci pour une valeur continue de débit de filtration glomérulaire. Ce modèle cross-validé met en lumière une baisse d'activité enzymatique dès le stade de l'insuffisance rénale modérée pour certains cytochromes. Ce modèle demande cependant encore une validation externe pour pouvoir être utilisé en routine clinique, du fait de la paucité des données publiées.

Enfin, nous avons étudié l'impact du changement de voie d'administration sur la force d'interaction. La plupart des études d'interactions pharmacocinétiques publiées étant réalisées sur des formes orales, le manque de publications avec des substrats intraveineux oblige à estimer la force d'une interaction à partir d'une extrapolation sur la voie orale. Cependant, de nombreuses équipes ont démontré l'importance de la part du métabolisme gastro-intestinal dans le métabolisme total. A l'aide d'une estimation bayésienne des paramètres, nous avons développé un modèle statique semi-mécanistique permettant l'estimation de la fraction métabolisée d'un substrat

administré par voie intraveineuse, avant de comparer l'impact de l'interaction entre la voie orale et la voie intraveineuse.

Nous avons proposé dans ce travail, trois approches de modélisation différentes, autour des modèles statiques semi-mécanistiques. Nous avons pu démontrer qu'un modèle peut prédire de manière quantitative l'impact de la pathologie rénale sur l'exposition en un substrat, mais aussi l'impact de la voie d'administration sur la force de l'interaction médicamenteuse. Nous avons également pu extrapoler à un grand nombre de substrats disponibles les données limitées d'étude d'interactions avec les rifamycines, soulignant le rôle prépondérant de la modélisation pharmacocinétique dans le développement d'un nouveau candidat médicament et lors de la conception de recommandations de bonnes pratiques.

Ce travail met en lumière le rôle de support majeur de la modélisation pharmacocinétique à la juste prescription médicamenteuse. Elle demeure un outil prépondérant pour le pharmacologue et le pharmacien, permettant l'individualisation de la prise en charge thérapeutique aux données clinico-biologiques et limitant la iatrogénie. Le travail collaboratif entre clinicien, pharmacologue et pharmacien est fondamental pour faciliter le développement de nouveaux outils de pharmacocinétique de population, leur enseignement et leur juste utilisation au service de la prise en charge des patients.

Table des matières

1	Partie I : Introduction	9
1.1	Cibles et mécanisme d'action des interactions médicamenteuses	9
1.1.1	Les cytochromes	9
1.1.2	Les interactions médicamenteuses : définition	11
1.2	Interactions pharmacocinétiques : modélisation	12
1.2.1	Approche "[I]/Ki"	12
1.2.2	Approche "Mechanistic Static Model"	14
1.2.3	Approche PBPK	17
1.3	Conclusion	21
2	Partie II Modélisation des interactions et impact clinique	23
2.1	Contexte de l'étude et état de l'art	23
2.2	Article I : Model-Based Comparative Analysis of Rifampicin and Rifabutin Drug-Drug Interaction Profile	27
2.3	Discussion	35
2.4	Conclusion et transition	37
3	Partie III : Modélisation de l'effet de l'insuffisance rénale sur le métabolisme hépatique	38
3.1	Contexte de l'étude	38
3.1.1	La maladie rénale chronique	38
3.1.2	Estimation de la fonction rénale	39
3.1.3	Les différents stades d'insuffisance rénale :	40
3.2	Impact des toxines urémiques circulantes sur le métabolisme hépatique :	41
3.2.1	Définition et classification	41
3.2.2	Impact sur les enzymes hépatiques :	43
3.3	Modélisation de l'effet de l'insuffisance rénale : état de l'art	50
3.4	ARTICLE II : Evaluation of Renal Impairment Influence on Metabolic Drug Clearance using a Modelling Approach	57
3.5	Discussion	71
3.6	Conclusion	74
4	Partie IV : Prédiction quantitative des interactions médicamenteuses entre substrats intraveineux et interacteurs administrés par voie orale	76
4.1	Contexte de l'étude	76
4.2	Interactions médicamenteuses et substrat intraveineux : état de l'art	78
4.2.1	Détermination qualitative et quantitative du métabolisme intestinal	78
4.2.2	Evaluation et modélisation des interactions pharmacocinétiques intestinales	84
4.3	Article III : Quantitative prediction of intravenous drug interactions caused by cytochromes P450 inhibitors and inducers.	89
4.4	Discussion	107
5	Partie V : Discussion générale	109

Table des figures

1	Répartition des CYP450 dans les tissus humains	10
2	Abondance relative des CYP450 au niveau hépatique, avec substrats et interacteurs majeurs	10
3	Fraction métabolisée In vitro vs Ratio de contribution in vivo, d'après Hisaka et al, Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2010	17
4	Structure et représentation du modèle PBPK de la rifampicine, du midazolam et du tolbutamide, d'après Asaumi et al, PHarmacometrics and System Pharmacology, 2018	19
5	Représentation de la rifampicine depuis la base PubChem	23
6	Représentation de la rifabutine depuis la base PubChem	25
7	Classification des 5 stades d'insuffisance rénale chronique selon la conférence du KDIGO en 2011	40
8	Classification EUTOX des composés urémiques, d'après Duranton et al. 2012	43
9	Niveau d'expression du CYP 3A2 en fonction de la concentration en sérum urémique. D'après Guévin et al, 2009, British Journal of Pharmacology	44
10	Niveau d'expression du CYP 3A2 en fonction de la créatininémie. D'après Velenosi et al, 2014. Drug Metabolism and disposition.	45
11	Résumé des effets des toxines urémiques sur le métabolisme et les transporteurs. D'après Yeung, C. K., Shen, D. D., Thummel, K. E., Himmelfarb, J. (2014). Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. Kidney International, 85(3), 522–528	50
12	Modèle général cinétique décrivant une métabolisation séquentielle et parallèle. M1, m2 et m3 représentant respectivement les métabolites primaires, secondaires et tertiaires. D'après Rostami-Hodjegan et al. 1993 <i>In-vivo indices of enzyme activity</i> Pharmacogenetics 9(3), 277-286	51
13	D'après Rostami-Hodjegan et al. 1993 <i>In-vivo indices of enzyme activity</i> Pharmacogenetics 9(3), 277-286	52
14	D'après Rowland Yeo K et al. 2011, Expert Rev. Clin. Pharmacol. Prédiction des concentrations en répaglinide chez des patients normorénaux et des insuffisants rénaux sévères	53
15	Comparaison des concentrations microsomaux hépatiques et jéjunales chez l'homme, d'après watkins et al, J Clin Invest. 1987	79
16	Diagramme de dispersion des expressions de 7 CYP majeurs en fonction de la localisation intestinale, d'après Grangeon et al. Int.J.Mol.Sci. 2021	81
17	Répartition proportionnelle des cytochromes au sein de la muqueuse intestinale, d'après Grangeon et al. Int.J.Mol.Sci. 2021	82
18	Impact de la chirurgie bariatrique sur l'absorption intestinale du fluconazole d'après Darwich et al, J.Pharm.Pharmacol 2012	83
19	Variation d'activité des CYP450 3A4 selon l'administration de voriconazole, d'après Frechen et al, Clin.Pharmacokinet. 2013	87

1 Partie I : Introduction

1.1 Cibles et mécanisme d'action des interactions médicamenteuses

1.1.1 Les cytochromes

La première apparition dans la littérature des cytochromes P450 (CYP) remonte à 1962. Tsuneo Omura et al publient une étude sur l'absorption d'un "pigment" possédant un maximum d'absorption à 450 nm dans des microsomes hépatiques murins [1]. Parallèlement, Irwin Gunsalus et al investigèrent un système d'oxydation membranaire soluble permettant l'oxydation du camphre, qui les conduisirent à la détermination des fonctions des CYP en 1968 (cite Mixed function oxidation. IV. An induced methylene hydroxylase in camphor oxidation J Hedegaard, I C Gunsalus).

Il faudra cependant attendre plus d'une décennie que puissent être isolées et purifiées des enzymes humaines, dont les 5 cytochromes majeurs. Guengerich F, Shimada T, Tabor H et al entre autres équipes pavèrent la voie pour une recherche fondamentale sur la caractérisation et le rôle de cette superfamille de protéines, mais aussi une recherche appliquée en pharmacologie humaine.

Les cytochromes (CYP) sont des protéines de membrane servant à la détoxification des substances endogènes ou xénobiotiques et à leur métabolisme. Le métabolisme des composés exogènes ou endogènes médié par les cytochromes peut faire intervenir une ou plusieurs enzymes, dans des proportions différentes, ainsi que diverses cascades de cytochromes, conduisant à des métabolites intermédiaires (actifs ou non), avant d'obtenir des composés terminaux hydrosolubles excrétés dans le tractus urinaire. La distribution des cytochromes dans l'organisme est ubiquitaire. Guengerich et al [2] rapporte la diversité de répartition des 57 CYP450, regroupés en 18 familles et 45 sous-familles, avec une prédominance hépatique, surrénalienne et intestinale, comme représenté selon les travaux de Watanabe et Bhamre compilés en 2007 par l'équipe d'Hrycay en figure 1 suivante [3]

Tissue	CYP content (nmol/mg microsomal protein)
Liver	0.30–0.60
Adrenal	0.23–0.54
Small intestine	0.03–0.21
Brain	0.10
Kidney	0.03
Lung	0.01
Testis	0.01

FIGURE 1 – Répartition des CYP450 dans les tissus humains

Cette distribution varie en fonction de l'âge et atteint son stade final au cours de la deuxième année de vie. Auparavant, un processus de maturation débutant durant la vie foetale permet la maturation des systèmes enzymatiques. Malgré la pauvreté des données anténatales, il est admis une baisse de l'activité du CYP3A5 et du CYP3A7 durant les premiers mois de vie, tandis que l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 augmente continuellement, dépassant à un an l'activité enregistrée chez un adulte [4]. Dix cytochromes sont impliqués dans plus de 75% des réactions de métabolisation hépatiques : CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 et 3A5. [5] La figure 2 représente les CYP450 majeurs et leurs différents substrats, inhibiteurs et inducteurs préférentiels.

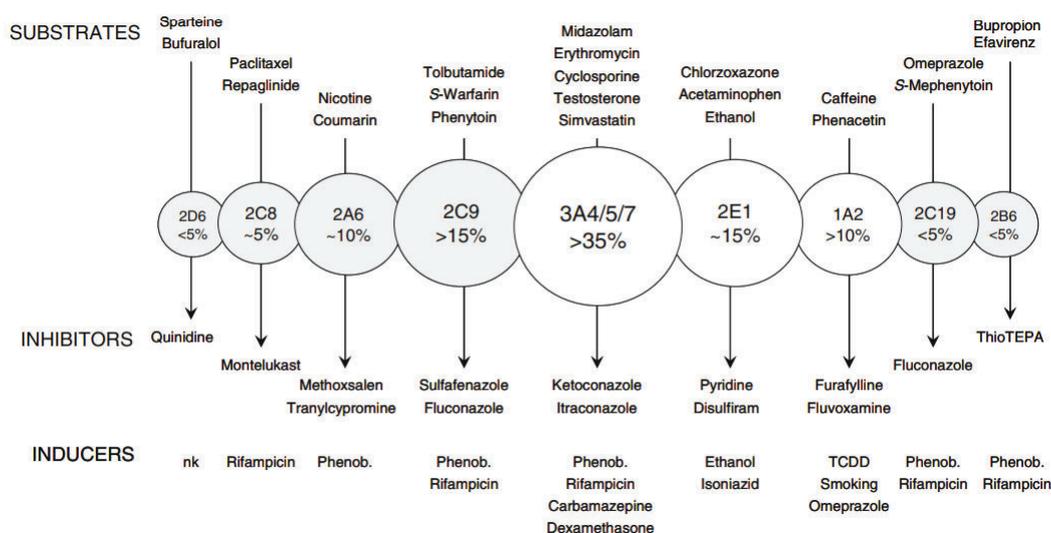


FIGURE 2 – Abondance relative des CYP450 au niveau hépatique, avec substrats et interacteurs majeurs

1.1.2 Les interactions médicamenteuses : définition

Les interactions médicamenteuses (DDI) relèvent d'une altération d'une des phases de la pharmacocinétique d'un médicament victime, ou substrat par une autre molécule, appelée interacteur. Ces interactions ont lieu majoritairement au niveau des enzymes et transporteurs permettant le transport membranaire et la dégradation du substrat. Ainsi il est aisé de constater que chaque phase de la pharmacocinétique d'un médicament peut être siège d'interactions. L'absorption d'un substrat administré par voie orale est la première occasion possible de DDI. Sa distribution dans les tissus via des transports passifs ou actifs (pompes d'influx et d'efflux) est également soumise à de possibles interactions sur ces transporteurs. Un des plus connus et à risque de DDI de cette famille est la protéine *MDR1*, aussi appelée glycoprotéine P ou P-gp. Le biotransformation des composés xénobiotiques ou endogènes est une phase cruciale dans la pharmacocinétique de ces molécules. En effet, elle repose sur l'activité de nombreuses enzymes de phase I et/ou II, sujettes à de multiples interactions.

L'inhibition du métabolisme d'un substrat par un inhibiteur enzymatique est immédiate lorsque ce dernier est en concentration sanguine efficace. Cette inhibition peut être réversible à l'arrêt du traitement ou se prolonger dans le temps, on parlera alors de *substrat suicide* nécessitant une liaison covalente de l'enzyme avec la partie protéique métabolisée. L'effet de l'interaction s'estompera en plusieurs jours avec le renouvellement du pool d'enzymes disponibles. Une adaptation des posologies sera donc potentiellement nécessaire même après l'arrêt du traitement interacteur [6]. Les AUC ratio observés dans la littérature ou prédits par modélisation sont compris sur l'intervalle $[1 - \infty [$, même si l'immense majorité est comprise entre 1 et 16. (cite TOD). Un ratio égal à 1 correspond à une absence d'interaction, et l'on considérera une interaction comme majeure lorsque l'AUC ratio est supérieur à 2 (hors médicament à marge thérapeutique étroite ou cinétique non linéaire), soit un doublement de l'exposition.

A l'inverse, l'induction d'un cytochrome par un inducteur enzymatique est un phé-

nomène prenant en quelques jours et 3 semaines. En effet, l'induction par fixation des récepteurs PXR et CAR qui régulent la production de gènes codant pour les cytochromes (mais aussi les enzymes de phase II et certaines protéines d'efflux comme la P-gp) dépend de la demi-vie de l'inducteur, et de la vitesse du turn-over du pool d'enzyme ciblé [7]. Il est donc important de noter que la variation d'exposition telle que définie en équation 3 et 5 correspond à celle observable lors du plateau d'induction. En effet, il n'est pas encore publié de modèle simple hors du champ des modèles PBPK (Physiological Based Pharmacokinetic Modeling ou modèle pharmacocinétique physiologique) [8] introduisant un coefficient correcteur en fonction du jour d'instauration de l'interacteur. Les ratio d'AUC observés sont compris sur l'intervalle [0-1], 0 équivalent à la limite théorique d'une induction totale. De même que pour une inhibition, on considérera qu'un ratio d'exposition inférieur à 0.5 correspond à une interaction majeure.

1.2 Interactions pharmacocinétiques : modélisation

Les interactions médicamenteuses peuvent induire une inefficacité du substrat victime, une toxicité lors d'un surdosage, ou bien encore ne pas engendrer d'effet spécifique lorsque la magnitude de l'interaction est inférieure à la marge thérapeutique. La magnitude de la DDI est quantifiée par le rapport de l'Aire sous la Courbe de la Concentration en médicament en présence ou non de l'interacteur, autrement exprimé comme le rapport des expositions, abrégé communément et dans ce manuscrit : AUC ratio. Nous pouvons distinguer de nombreuses méthodes d'estimation et de prédiction de ces interactions, même si 3 d'entre elles sont les plus utilisées. Toutes ces méthodes divergent par leur approche de l'interaction et leur complexité dans la description et la modélisation du rapport des AUC.

1.2.1 Approche "[I]/Ki"

La première de ces méthodes est la référence de la Food & Drug Agency américaine, déjà décrite par Tucker et al en 1992. Cette approche utilise le rapport "[I]/Ki"

avec $[I]$ la concentration systémique maximale totale en un inhibiteur compétitif ou non compétitif. Ce modèle comprend plusieurs hypothèses prédéfinies, telles qu'exposées ici :

1. Le substrat est administré exclusivement par voie orale
2. Le substrat ne subit pas de métabolisme extra-hépatique
3. Le métabolisme par un CYP est la seule voie métabolique affectée par la présence d'un inhibiteur et la seule élimination de ce substrat
4. La clairance hépatique est régie par le modèle "well-stired"
5. Le débit sanguin hépatique, la fraction absorbée et la fraction libre du substrat sont des constantes, non influencées par la présence d'un inhibiteur
6. La concentration sanguine en inhibiteur est constante au cours du temps

Sous ces hypothèses, le ratio d'exposition d'un médicament en présence ou non d'un inhibiteur est exprimé sous la forme suivante :

$$\frac{AUC_{PO}^*}{AUC_{PO}} = \frac{F_H^*/CL^*}{F_H/CL} \quad (1)$$

où F_H représente la part d'un substrat *per os* qui ne subit pas un effet de premier passage hépatique en présence ou absence d'inhibiteur et CL sa clairance par voie orale . Tout changement de clairance orale peut donc être imputé à un changement de la clairance intrinsèque hépatique. Il est donc possible d'introduire les paramètres V_{max} et K_m dans l'équation :

$$\frac{AUC_{PO}^*}{AUC_{PO}} = \frac{F_H^*/CL^*}{F_H/CL} = \frac{CL_{u,int}}{CL_{u,int}^*} = \frac{V_{max}/K_m}{V_{max}/[K_m * 1 + \frac{[I]}{K_i}]} = 1 + \frac{[I]}{K_i} \quad (2)$$

Ce modèle incorpore le plus souvent des données mixtes humaines et animales ou in-vitro. La concentration $[I]$ est mesurée lors d'études préliminaires murines ou

humaines, tandis que la valeur du K_i est le plus souvent déduite d'études enzymatiques *in-vitro*. Cette approche a tendance à surestimer l'impact d'une inhibition non-compétitive bien que divers critères de substitution de la concentration en inhibiteur ont été proposés depuis le début des années 2000 afin d'améliorer la précision de l'approche. La mesure de la concentration libre en interacteur, la concentration intra-hépatique ou bien la concentration moyenne sanguine sont autant de proxys développés, bien que la mesure de la concentration libre maximale inhibitrice semble la plus pertinente. Ceci peut s'expliquer par la prise en compte de la liaison aux protéines plasmatiques que ne permettent pas les hypothèses *a priori* de ce modèle.

1.2.2 Approche "Mechanistic Static Model"

La deuxième approche présentée, et que nous développerons tout au long de ce mémoire est celle du modèle statique mécanistique, aussi abrégé MSM. Il peut être employé sous sa forme classique *in vitro* mais également monté sur des données humaines *in vivo*, abrégé IMSM.

De la même manière que la première approche, les modèles MSM reposent sur l'assomption d'un modèle hépatique "well-stirred", et sur une concentration maximale invariable d'un inhibiteur. En revanche, ces modèles prennent en compte les différentes voies d'élimination possible, notamment multi-enzymatiques.

Le travail de Hizaka, Ohno et al [9] introduit la notion de ratio de contribution d'un cytochrome dans la clairance totale d'un substrat. Le ratio de contribution CR_x d'une Xème voie métabolique est exprimé par la formule suivante, dans laquelle la voie est entièrement abolie :

$$CR_x = \frac{CL_{orale} - CL_{orale}^*}{CL_{orale}} \quad (3)$$

Ces modèles ont une meilleure prédiction de la magnitude des DDI que celle de l'approche "[I]/ K_i ". Elle peut cependant encore être améliorée par la prise en compte de l'inhibition gastro-intestinale par l'introduction du ratio $\frac{Fg}{Fg^*}$, Fg représentant la biodisponibilité intestinale dans l'équation. Ce terme permet en outre de

réduire l'imprécision observée lors de l'interaction avec des inhibiteurs réversibles du CYP3A4.

En généralisant encore ce modèle, et à partir de données non plus *in vitro* mais mesurées chez l'homme, a été bâtie la dérivée IMSM de ces modèles. La formule de calcul développée par Ohno et al puis reprise par Tod, Goutelle et al [10] exprime le ratio des clairances comme l'inverse du ratio des AUC :

$$R_{AUC} = \frac{AUC^*}{AUC} = \frac{Cl_{substrat}}{Cl_{substrat}^*} \quad (4)$$

Ce ratio des clairances peut être divisé en ratio des diverses clairances du médicament. Par souci de simplification et clarté, nous pouvons représenter ce rapport comme celui des clairances rénales et métaboliques, dont les activités sont largement supérieures à celles des clairances biliaires ou pulmonaires.

$$R_{AUC} = \frac{Cl_{renale} + Cl_{mtabolique}}{Cl_{renale}^* + Cl_{mtabolique}^*} \quad (5)$$

De même, la clairance métabolique peut elle aussi être décomposée en une somme de la contribution de chaque cytochrome à la clairance métabolique, chaque terme pouvant être pondéré d'un facteur représentant l'induction ou l'inhibition de l'enzyme, respectivement nommé IX (induction potency) et IR (inhibition ratio). Pour un cytochrome donné, toutes choses étant égales par ailleurs, on peut exprimer le ratio des expositions de la manière suivante :

$$R_{AUC} = \frac{1}{1 + CR_{CYP} * IX_{CYP}} \text{ en cas d'induction} \quad (6)$$

$$R_{AUC} = \frac{1}{1 - CR_{CYP} * IR_{CYP}} \text{ en cas d'inhibition} \quad (7)$$

Une généralisation à l'ensemble des cytochromes majeurs pour un médicament donné est possible selon la formule suivante :

$$R_{AUC} = \frac{1}{1 + \sum(CR_{jCYP} * IR_{iCYP})} \text{ en cas d'induction} \quad (8)$$

$$R_{AUC} = \frac{1}{1 - \sum(CR_{jCYP} * IR_{iCYP})} \text{ en cas d'inhibition} \quad (9)$$

Toutes ces équations ont été écrites dans l'hypothèse d'une élimination entièrement par la voie métabolique d'intérêt. Pour un médicament partiellement métabolisé et partiellement éliminé par voie urinaire sous forme de molécule mère, le ratio des AUC s'exprime de cette manière :

$$R_{AUC} = \frac{1}{1 - (CR_{jCYP} * IR_{iCYP}) - \sum(CR_{jCYP} * IR_{iCYP})} \quad (10)$$

Une comparaison des approches MSM et IMSM a été réalisée par Hisaka et al. comme présenté en figure 3 ci-dessous. La majeure partie des fractions métabolisées déterminées *in vitro* sont prédites conformément par une méthode IMSM. Les points excentrés sous-prédits correspondent majoritairement à des études d'interactions avec des molécules présentant des profils mixtes à la fois inducteurs et inhibiteurs enzymatique. Ces résultats supportent l'hypothèse d'une détermination *in vitro* ou *in vivo* des CR, suivant les études pharmacocinétiques disponibles.

Cette approche MSM permet, au-delà d'une interaction pharmacocinétique, de prédire l'impact d'un polymorphisme génétique sur l'exposition en substrat [10], mais aussi celui d'une pathologie comme la cirrhose [11] ou l'insuffisance rénale comme nous le verrons dans la suite de ce manuscrit. Les termes variables de potentiel d'induction et d'inhibition peuvent alors concerner tant l'interaction qu'une variation physiopathologique.

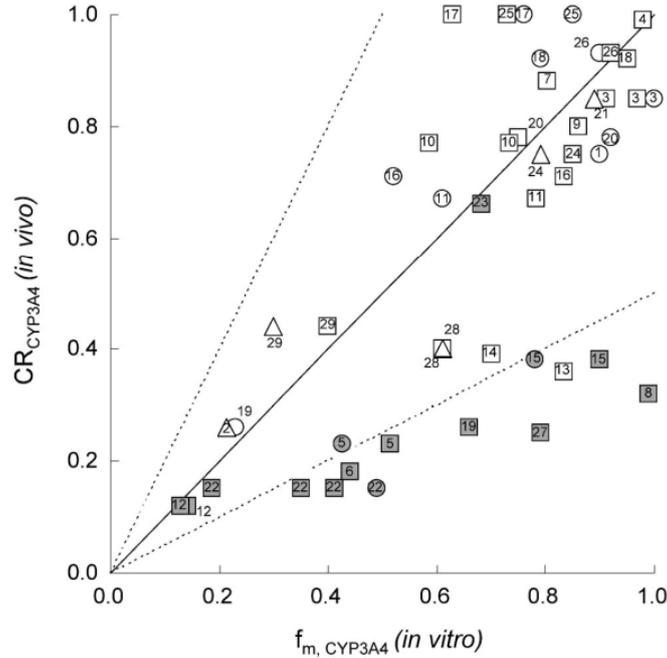


Fig. 3. Comparison of CR_{CYP3A4} for *in vivo* and *in vitro* determinations

FIGURE 3 – Fraction métabolisée In vitro vs Ratio de contribution in vivo, d’après Hisaka et al, Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2010

1.2.3 Approche PBPK

Les deux premières approches, bien qu’assez abordables dans leur construction et leur résolution souffrent de plusieurs problèmes. Ce sont des modèles statiques se basant sur une approche analytique non compartimentale (NCA, non compartmental analysis). Le postulat de la NCA est que la dose administrée (par voie orale ou intraveineuse) se répartit uniformément dans l’organisme, sans variation de concentration en fonction du tissu. L’élimination du produit d’intérêt est définie via une constante d’élimination qui ne tient pas compte de la physiologie. De même, dans le cas de la modélisation d’une interaction pharmacocinétique, le modèle MSM fixe une valeur constante de concentration en inhibiteur au cours du temps, sans variation physiologique possible entre les tissus.

Les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie (Physiological based pharmacokinetic model and simulation) simulent le corps humain comme une série de compartiments interconnectés représentant les différents organes, tissus et fluides

corporels. Chaque compartiment représente une région anatomique spécifique avec des propriétés physiologiques distinctes telles que le débit sanguin, le volume, le pH, la concentration de protéines et l'activité enzymatique à partir des données physico-chimiques et physiologiques de la littérature.. Les modèles PBPK peuvent inclure plusieurs compartiments pour représenter différents organes et tissus, y compris le foie, les reins, les poumons, le cerveau, les muscles et la graisse.

Le modèle ne se décrit plus comme une équation ou une suite d'équations à plusieurs termes fixés pondérés par une variable explicative, comme dans le cadre du modèle MSM, mais comme la somme de plusieurs équations différentielles, chacune correspondant à la variation de concentration du substrat d'intérêt en fonction du temps dans un compartiment donné. Ces modèles sont à rapprocher d'un mécanisme MDM (Mechanistic Dynamic Model), à opposer au MSM précédemment illustré. Du fait de l'architecture de ces modèles, tant la concentration en substrat que celle en interacteur sont des variables dépendantes du temps. La figure suivante propose un modèle pluricompartimental de 3 molécules différentes[12]. Il est à noter la présence possible d'un compartiment théorique pour chaque voie métabolique, comme ici pour le midazolam en figure 4.b , afin de modéliser avec précision l'impact de chacune de ces voies dans l'exposition finale au traitement.

Ces modèles PBPK sont cependant difficilement extrapolables d'une molécule à l'autre, d'une enzyme à l'autre. En effet, la description précise des voies métaboliques, des différentes diffusions tissulaires à l'aide de paramètres expérimentaux ou fixés arbitrairement rendent l'exploitation d'un modèle figée sur un molécule ou un couple substrat interacteur, contrairement aux modèles MSM dont la moindre complexité offre une plus grande versatilité. Il appartient ainsi au pharmacologue clinicien de choisir l'outil le plus adapté à sa pratique clinique. Là où un modèle MSM de type general framework comme DDI-predictor le propose permet d'explorer une à une l'ensemble des interactions d'une prescription médicamenteuse en quelques minutes et leur impact dans une population, un modèle PBPK sera plus

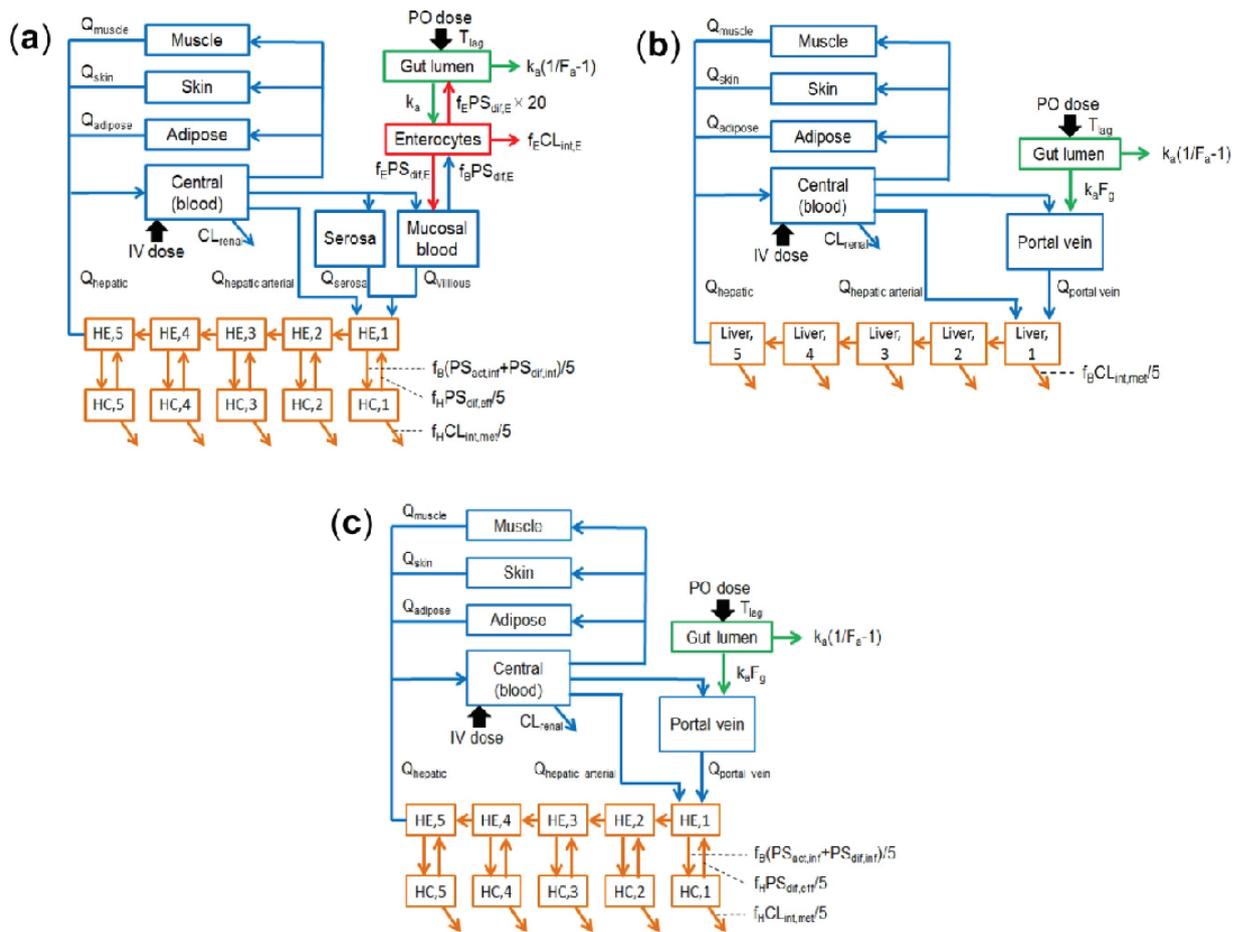


FIGURE 4 – Structure et représentation du modèle PBPK de la rifampicine, du midazolam et du tolbutamide, d'après Asaumi et al, PHarmacometrics and System Pharmacology, 2018

précis et adapté à une molécule ou une interaction précise avec un substrat à marge thérapeutique étroite ou une cinétique non linéaire. De plus, la compréhension des mécanismes de modélisation est un facteur essentiel pour l'utilisation rationnelle des résultats. Il est encore aujourd'hui plus abordable pour un clinicien ou un pharmacologue de manipuler et avoir un regard critique sur un modèle MSM qu'un modèle PBPK. Ces propos sont cependant à modérer du fait de l'apport grandissant d'applications bureautiques ou web, à l'instar des applications Shiny développées sur R pour permettre une expérience utilisateur simplifiée et une meilleure compréhension des résultats des modèles PBPK.

1.3 Conclusion

Nous avons développé dans cette première partie les concepts d'interactions pharmacocinétiques, leurs cibles et leurs mécanismes. Nous avons pu présenter les 3 grands courants de modélisation de ces interactions en détaillant leurs avantages respectifs.

Nous allons maintenant dans une première partie technique illustrer l'impact de la modélisation des interactions dans la pratique clinique. Pour tout clinicien ou pharmacien, estimer l'impact de la variation d'exposition d'un substrat en présence d'un interacteur est nécessaire à la prescription et à la validation d'un traitement pharmacologique. Devant une interaction cliniquement significative, l'ensemble des possibilités doit être envisagé :

1. Adapter la posologie du substrat afin d'obtenir un effet thérapeutique sans majoration de la toxicité (dans le cas d'une inhibition) ou d'un sous-dosage et d'une inefficacité (dans le cas d'une induction). *Nota Bene* : ces effets sont observés dans le cas d'une molécule directement active. Lorsque le substrat est une pro-drogue et l'activité majoritairement portée par le ou les métabolites, les adaptations posologiques se feront à l'inverse.
2. Changer de substrat dans la même classe thérapeutique afin de dispenser une molécule moins soumise aux interactions pharmacocinétiques, que ce soit définitivement ou le temps du traitement si l'interacteur est prescrit sur une durée limitée.
3. Changer d'interacteur pour une molécule de même effet thérapeutique mais aux propriétés interactrices limitées, afin de réduire la significativité de la variation d'exposition.

Dans cette première partie, nous allons illustrer cette réflexion par l'exemple de la prescription de rifamycines dans le cas des infections ostéo-articulaires. La rifampicine est un inducteur majeur nécessitant de nombreuses adaptations de traitement chez les patients polymédiqués. Nous avons modélisé l'ensemble des interactions possibles entre la rifampicine et les substrats présents sur la base de DDI predictor

avant de les comparer avec les interactions prédites lors de l'utilisation de rifabutine, une autre rifamycine d'action similaire sur les *Staphylococcus aureus* selon la littérature mais moins pourvoyeuse d'interactions. De telles études permettent de proposer une alternative thérapeutique hors AMM à la rifampicine, avant de voir un jour la rifabutine officiellement promue dans les indications de rifampicine.

CYP2C9 et le CYP2B6. D'une efficacité relative par rapport à la force de l'induction via le système PXR-RXR, la rifampicine peut aussi induire la transcription du CYP3A4 via la liaison au récepteur CAR (constitutive androstane receptor) lui aussi impliqué dans la transcription du CYP3A4. Ce récepteur partage plusieurs ligands avec le PXR, et peut lui aussi se dimériser sur le RXR. Il est admis depuis les travaux de Maglich et al que ces deux voies d'inductions sont partiellement similaires à des fins compensatoires, si l'une venait à être réprimée [13].

La rifampicine est reconnue pour son activité sur la famille des mycobactéries par complexation stable à l'ARN polymérase bactérienne, d'où sa place dans le traitement de première intention des tuberculoses maladies en quadrithérapie (isoniazide - rifampicine - éthambutol - pyrazinamide *qsp* 2 mois puis isoniazide - rifampicine *qsp* 6 mois).

Depuis les essais de l'équipe de Zimmerli dans les années 90 sur la bi-antibiothérapie par rifampicine + levofloxacine dans le traitement des infections de prothèse [14], ce traitement est entré dans les recommandations internationales, bien que des études soient encore discordantes sur la posologie et la durée de traitement [15]. C'est pourquoi il est licite de proposer une prescription de rifampicine 900mg / jour sur des durées allant de 6 semaines à 3 mois dans le cas d'une infection ostéoarticulaire à *Staphylococcus spp.* Une fois le plateau d'induction atteint après une semaine à 10 jours de traitement, on estime que l'exposition à un substrat majeur du CYP3A4 (tel qu'un anticoagulant oral direct comme le rivaroxaban) est diminuée à environ 27% de l'exposition chez un patient sans rifampicine, et à seulement 12% restante dans le cas d'une posologie à 1200mg/j. Il n'est cependant pas envisageable de quadrupler les doses d'anticoagulant pour rétablir une exposition thérapeutique, les risques de surdosage majeur et d'hémorragie étant trop importants en cas d'arrêt ou de mésobservance du traitement antibiotique. Il est donc recommandé de modifier le traitement anticoagulant oral par une héparine de bas poids moléculaire non métabolisée le temps du traitement par rifampicine [16]. Cependant, certains traitements uniques dans leur indication ou leur classe ne peuvent être substitués ou interrom-

la rifampicine et la rifabutine face à un large panel de médicaments à élimination partiellement ou majoritairement métabolique.

2.2 Article I : Model-Based Comparative Analysis of Rifampicin and Rifabutin Drug-Drug Interaction Profile



Model-Based Comparative Analysis of Rifampicin and Rifabutin Drug-Drug Interaction Profile

Vianney Tuloup,^{a,b} Mathilde France,^a Romain Garreau,^{a,b} Nathalie Bleyzac,^a Laurent Bourguignon,^{a,b,c} Michel Tod,^{a,b,c}
Sylvain Goutelle^{a,b,c}

^aHospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Service de Pharmacie, Lyon, France

^bUniversité Lyon, Université Lyon 1, UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Villeurbanne, France

^cUniversité Lyon, Université Lyon 1, ISPB, Faculté de Pharmacie de Lyon, Lyon, France

ABSTRACT Rifamycins are widely used for treating mycobacterial and staphylococcal infections. Drug-drug interactions (DDI) caused by rifampicin (RIF) are a major issue. We used a model-based approach to predict the magnitude of DDI with RIF and rifabutin (RBT) for 217 cytochrome P450 (CYP) substrates. On average, DDI caused by low-dose RIF were twice as potent as those caused by RBT. Contrary to RIF, RBT appears unlikely to cause severe DDI, even with sensitive CYP substrates.

KEYWORDS rifampicin, rifabutin, drug-drug interaction, pharmacokinetics

Rifampicin (RIF [also known as rifampin]) is a first-line antimicrobial agent for various infectious diseases, such as tuberculosis (TB), brucellosis, and some staphylococcal infections, including infectious endocarditis and bone and joint infections. A major issue associated with rifampicin use is drug-drug interactions (DDI). Rifampicin is a potent inducer of several cytochrome P450 (CYP) and drug transporters, including P-glycoprotein (P-gp). Rifampicin may be responsible for strong DDI when coadministered with sensitive CYP substrate drugs (1). Rifabutin (RBT) is another rifamycin agent that shows a similar antimicrobial activity (2). It is considered an alternative to rifampicin for TB therapy (3, 4). In addition, increasing data suggest its potential for staphylococcal infections (2, 5–8). The induction potency of rifabutin is significant *in vitro* (9). However, rifabutin is considered a less potent drug inducer *in vivo* and should cause fewer strong DDI than rifampicin (10, 11), but comparative data are limited (12, 13). The aim of this study was to compare the magnitudes of DDI caused by rifampicin and rifabutin by using a modeling approach.

We used the *In vivo* Mechanistic Static Model (IMSM) implemented in the DDI-Predictor website (14–16) to calculate and compare the magnitudes of DDI caused by rifampicin (450 to 600 mg per day [RIF600]) and rifabutin (300 mg/day [RBT300]) for substrates of CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2. The model implemented in the DDI-Predictor website has been previously validated for a large number of CYP substrates and interactors (17–20).

The metric used to quantify DDI magnitude was R_{AUC} , defined as the ratio of area under the concentration-time curve of the substrate drug coadministered with the inducer (AUC^*) over that of the substrate drug alone (AUC). The IMSM model for CYP induction can be summarized as

$$R_{AUC} = \frac{AUC^*}{AUC} = \frac{1}{1 + \sum (CR_{CYP} \times IC_{CYP})} \quad (1)$$

where CR is the contribution ratio of each CYP in the drug oral clearance, ranging from 0 to 1, and IC is the potency of induction, ranging from 0 to $+\infty$ theoretically for each CYP involved. IC values estimated in a previous study (19) for rifabutin at 300 mg/day

Citation Tuloup V, France M, Garreau R, Bleyzac N, Bourguignon L, Tod M, Goutelle S. 2021. Model-based comparative analysis of rifampicin and rifabutin drug-drug interaction profile. *Antimicrob Agents Chemother* 65:e01043-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.01043-21>.

Copyright © 2021 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.
Address correspondence to Sylvain Goutelle, sylvain.goutelle@chu-lyon.fr.

Received 20 May 2021

Accepted 24 June 2021

Accepted manuscript posted online

6 July 2021

Published 17 August 2021

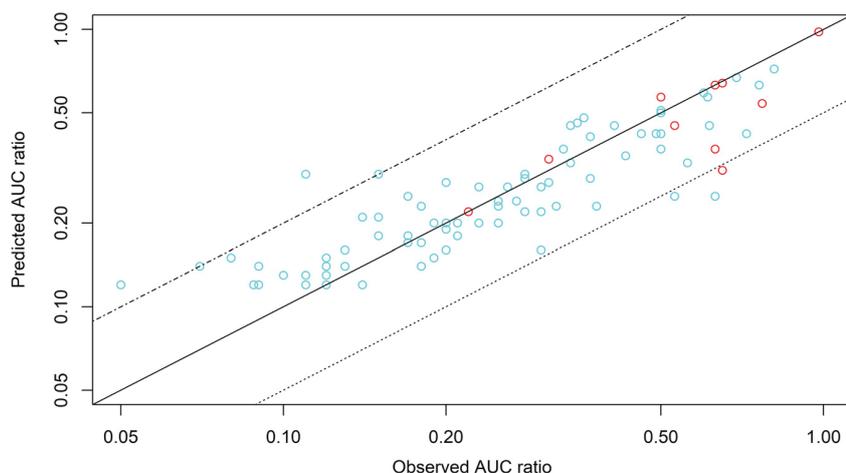


FIG 1 Predicted versus observed AUC ratio of substrate drugs for DDI caused by rifampicin and rifabutin reported in the literature. The solid line is the line of identity ($y = x$). The dotted line is $y = 0.5x$, and the combined dashed and dotted line is $y = 2x$. Abbreviations: RBT300, rifabutin at 300 mg/day (red circles); RIF600, rifampicin at 600 mg/day (cyan circles).

(RBT300) and rifampicin at 600 mg/day (RIF600) were 2.15 and 7.7, 0.67 and 1.22, 4.2 and 4.2, and 0.03 and 1.44 for CYP3A4, -2C9, -2C19, and -1A2, respectively. External validation of the model was performed by comparing the predicted R_{AUC} to observed data reported in the literature for DDI caused by the two drugs.

Then, we predicted the R_{AUC} for every drug recorded in the DDI-Predictor database, except those metabolized only by CYP2D6, as the activity of this CYP cannot be induced (17). The interactions were classified as weak ($0.5 \leq R_{AUC} \leq 1$), moderate ($0.2 < R_{AUC} < 0.5$), and strong ($R_{AUC} \leq 0.2$) (21). We compared the magnitudes of drug interactions caused by rifabutin at 300 mg/day (RBT300) and rifampicin at 450 to 600 mg/day (RIF600).

Detailed results of external validation are shown in the supplemental material. The supplemental material also provides data on CYP substrate drugs and other metabolism and transporter pathways (12, 13, 22–106). Figure 1 shows the plot of predicted versus observed AUC ratios. Model-based predictions correlated well with observed AUC ratios for both drugs.

Model predictions for 217 substrates of the DDI-Predictor database are summarized in Fig. 2. For RIF600 and RBT300, the median (with interquartile range in parentheses) R_{AUC} values were 0.22 (0.16 to 0.41) and 0.47 (0.36 to 0.61), respectively. On average, DDI caused by RIF600 were twice as potent than those caused by RBT300. Strong DDI were observed for 44% of substrates when coadministered with RIF600 and for only 1.05% of substrates when coadministered with RBT300. Moderate DDI were observed for 42% and 56% of substrates when coadministered with RIF600 and RBT300, respectively. Weak DDI were observed in 14% and 43% of cases with RIF600 and RBT300, respectively. Table 1 shows the proportion of DDI classified as strong, moderate, and weak when switching from RIF600 to RBT300, those dosages being considered equivalent, at least for TB therapy (107). The use of RBT300 instead of RIF600 would be associated with a lower magnitude of DDI for most CYP substrates.

As an illustration, Table 2 shows the predicted AUC for a selection of 10 CYP substrate drugs when coadministered with RIF600 and RBT300. We selected some substrates highly selective of a given CYP pathway and others with a multiple-CYP metabolism. Predictions for all 217 substrates are available on the DDI-Predictor website (<https://www.ddi-predictor.org/>).

Our model-based analysis confirmed that the magnitudes of DDI caused by rifampicin and rifabutin are quite different. Rifabutin at 300 mg/day has lower induction potency than the equivalent dosage of rifampicin (600 mg/day). Consequently, rifabutin

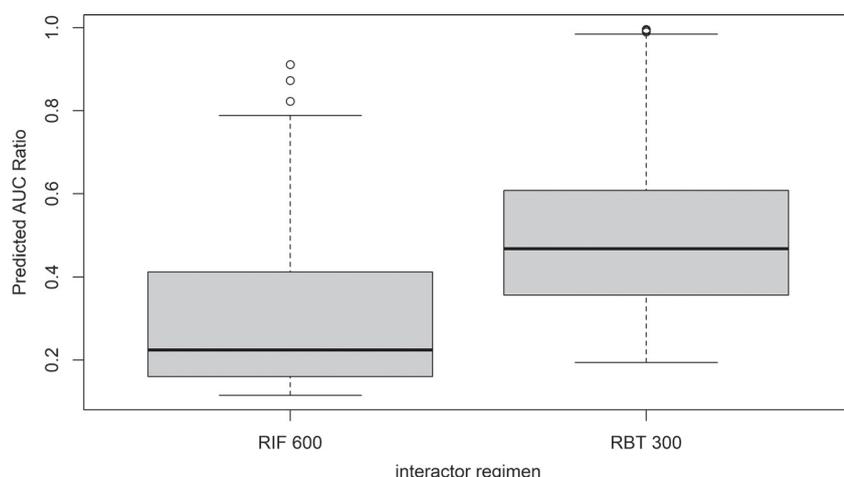


FIG 2 Box plot of predicted AUC ratios for 217 drug-drug interactions between CYP substrates and rifamycin agents. Abbreviations: RIF 600; rifampicin at 600 mg/day; RBT 300, rifabutin at 300 mg/day.

is associated with much lower proportions of severe and moderate DDI. Indeed, rifampicin is the most potent CYP inducer in the DDI-Predictor database, and its induction potency is even greater when used at a higher dose of 1,200 mg/day (13), which is common in the therapy of bone and joint infections. Our results suggest that rifabutin could be more convenient and safer than rifampicin regarding DDI. While the predicted AUC ratio could be used for dosage adjustment of substrate drugs when coadministered with rifamycin agents, strong DDI with a predicted AUC ratio of ≤ 0.2 would require very large dose increases, which raises safety concerns. Such strong DDI are usually considered contraindications. As rifabutin can only cause weak to moderate DDI, rates of drug switch or dose increases of the substrate drug would be lower.

This study has several limitations. Only CYP pathways are formally incorporated in the model (equation 1). This means that the CR parameters and AUC ratios may be less accurate for drugs with non-CYP pathways that are also altered by RIF or RBT. However, because our approach is only based on *in vivo* data, the influence of drug inducers on other pathways may be indirectly quantified and considered. Indeed, the model prediction correlates well with observations, even for drugs that are known substrates of transporters and enzymes other than CYP, as shown in Table S1 in the supplemental material. It is noteworthy that rifabutin is also a substrate of CYP3A4, unlike rifampicin. Therefore, coadministration with CYP3A4 inducers and inhibitors may alter rifabutin pharmacokinetics and its induction potency. We only considered one dosage of rifabutin in our predictions, because no data were available to derive estimates for other dosages. It is possible that higher dosages of rifabutin could result in a greater magnitude of DDI.

Further clinical evaluation is necessary to assess whether rifabutin can be a safe and effective alternative to rifampicin. However, our model-based analysis confirms that rifabutin has a more favorable DDI profile than rifampicin. Contrary to rifampicin, rifabutin appears unlikely to cause strong DDI (i.e., with an R_{AUC} of <0.2), even with sensitive CYP substrate drugs.

TABLE 1 Compared classification of DDI caused by rifampicin and rifabutin^a

	No. (%) of DDI with RIF600	
	Moderate (n = 91)	Strong (n = 95)
Strong	0 (0)	1 (1)
Moderate	28 (30.8)	94 (99)
Weak	63 (69.2)	0 (0)

^aRBT300, rifabutin at 300 mg/day; RIF600, rifampicin at 600 mg/day.

TABLE 2 Predicted AUC ratios of DDI for a selection of 10 CYP substrate drugs when coadministered with RIF600 and RBT300^a

Substrate	CR of CYP to substrate oral clearance					Mean R_{AUC} (95% CI) with ^b :	
	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP1A2	RBT300	RIF600
Acenocoumarol			0.99			0.60 (0.40–0.90)	0.45 (0.28–0.73)
Agomelatine					0.99	0.97 (0.73–1.29)	0.41 (0.25–0.68)
Gliclazide			0.24	0.76		0.23 (0.12–0.43)	0.22 (0.12–0.42)
Ibrutinib (fasting)	0.98					0.32 (0.18–0.56)	0.12 (0.06–0.23)
Lansoprazole	0.27			0.73		0.22 (0.11–0.40)	0.16 (0.08–0.32)
Oxycodone	0.54	0.2				0.46 (0.29–0.75)	0.19 (0.10–0.37)
Risperidone	0.25	0.75				0.65 (0.45–0.95)	0.34 (0.20–0.59)
Simvastatin	0.97					0.32 (0.19–0.57)	0.12 (0.06–0.24)
Tacrolimus	0.91					0.34 (0.19–0.59)	0.12 (0.06–0.25)
Vortioxetine	0.24	0.6		0.13		0.48 (0.30–0.77)	0.29 (0.17–0.53)
Warfarin S			0.99			0.60 (0.40–0.90)	0.45 (0.28–0.73)

^aAbbreviations: CR, contribution ratio; CYP, cytochrome P450; R_{AUC} , ratio of AUC* to AUC; RIF600, rifampicin at 600 mg/day; RBT300, rifabutin at 300 mg/day.

^b R_{AUC} values are given as the mean with 95% confidence interval (CI) in parentheses.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental material is available online only.

SUPPLEMENTAL FILE 1, PDF file, 0.2 MB.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was not supported by any private or sponsor funds. This work was performed as part of our routine activities that are supported by Hospices Civils de Lyon and Université Lyon 1.

N.B., L.B., M.T., and S.G. have contributed to the DDI-Predictor website, which is a free Web tool, without any profit for the authors. The authors have no conflicts of interest that are relevant to the content of this study.

REFERENCES

- Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. 2003. Pharmacokinetic interactions with rifampicin. *Clin Pharmacokinet* 42:819–850. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342090-00003>.
- Crabot Y, Catherinot E, Veziris N, Jullien V, Lortholary O. 2016. Rifabutin: where do we stand in 2016? *J Antimicrob Chemother* 71:1759–1771. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw024>.
- Horne DJ, Spitters C, Narita M. 2011. Experience with rifabutin replacing rifampin in the treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 15:1485–1490. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0068>.
- Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, Olliaro P, Abbate E, Mosca C, Casado G, Di Lonardo M, Gerhart-Filho G, Betjel I, Ferreira-Lima S, Narinho AP, Lopez R, Carlos-Moreira A, Santana A, Filho AC, Magalhaes M, Marinho A, Cavabarra-Cardoso N, Branao-Montero R, Prijanonda B, Nuchprayoon C, Punnotok J, Chakorn T, Carpentieri M, Dolfi L, Maniero A. 1994. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. *Tuber Lung Dis* 75: 341–347. [https://doi.org/10.1016/0962-8479\(94\)90079-5](https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90079-5).
- Albano M, Karau MJ, Greenwood-Quaintance KE, Osmon DR, Oravec CP, Berry DJ, Abdel MP, Patel R. 2019. In vitro activity of rifampin, rifabutin, rifapentine, and rifaximin against planktonic and biofilm states of staphylococci isolated from periprosthetic joint infection. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e00959-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00959-19>.
- Karau MJ, Schmidt-Malan SM, Albano M, Mandrekar JN, Rivera CG, Osmon DR, Oravec CP, Berry DJ, Abdel MP, Patel R. 2020. Novel use of rifabutin and rifapentine to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rat model of foreign body osteomyelitis. *J Infect Dis* 222:1498–1504. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa401>.
- Chambers HF. 2020. Rifabutin to the rescue? *J Infect Dis* 222:1422–1424. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa403>.
- Abad L, Josse J, Tasse J, Lustig S, Ferry T, Diot A, Laurent F, Valour F. 2020. Antibiofilm and intraosteoblastic activities of rifamycins against *Staphylococcus aureus*: promising in vitro profile of rifabutin. *J Antimicrob Chemother* 75:1466–1473. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa061>.
- Dyavar SR, Mykris TM, Winchester LC, Scarsi KK, Fletcher CV, Podany AT. 2020. Hepatocytic transcriptional signatures predict comparative drug interaction potential of rifamycin antibiotics. *Sci Rep* 10:12565. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69228-z>.
- Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. 2008. Update on rifampin and rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci* 335:126–136. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31814a586a>.
- Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. 2013. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin* 29:1–12. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.747952>.
- Perucca E, Grimaldi R, Frigo GM, Sardi A, Mönig H, Ohnhaus EE. 1988. Comparative effects of rifabutin and rifampicin on hepatic microsomal enzyme activity in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 34:595–599. <https://doi.org/10.1007/BF00615223>.
- Lutz JD, Kirby BJ, Wang L, Song Q, Ling J, Massetto B, Worth A, Kearney BP, Mathias A. 2018. Cytochrome P450 3A induction predicts P-glycoprotein induction. Part 1. Establishing induction relationships using ascending dose rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 104:1182–1190. <https://doi.org/10.1002/cpt.1073>.
- DDI-Predictor. 2021. Quantitative prediction of drug drug interactions—DDI-Predictor academic version. <https://www.ddi-predictor.org/>.
- Goutelle S, Bourguignon L, Bleyzac N, Berry J, Clavel-Grabit F, Tod M, Genophar II Working Group. 2013. In vivo quantitative prediction of the effect of gene polymorphisms and drug interactions on drug exposure for CYP2C19 substrates. *AAPS J* 15:415–426. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9431-9>.
- Castellan A-C, Tod M, Gueyffier F, Audars M, Cambriels F, Kassai B, Nony P, Genophar Working Group. 2013. Quantitative prediction of the impact of drug interactions and genetic polymorphisms on cytochrome P450 2C9 substrate exposure. *Clin Pharmacokinet* 52:199–209. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0031-3>.
- Tod M, Goutelle S, Clavel-Grabit F, Nicolas G, Charpiat B. 2011. Quantitative prediction of cytochrome P450 (CYP) 2D6-mediated drug interactions. *Clin*

- Pharmacokinet 50:519–530. <https://doi.org/10.2165/11592620-000000000-00000>.
18. Gabriel L, Tod M, Goutelle S. 2016. Quantitative prediction of drug interactions caused by CYP1A2 inhibitors and inducers. *Clin Pharmacokinet* 55:977–990. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0371-x>.
 19. Tod M, Pierrillas PB, Bourguignon L, Goutelle S. 2016. Comparison of the static in vivo approach to a physiologically based pharmacokinetic approach for metabolic drug-drug interactions prediction. *Int J Pharmacokinet* 1:25–34. <https://doi.org/10.4155/ipk.16.2>.
 20. Loue C, Tod M. 2014. Reliability and extension of quantitative prediction of CYP3A4-mediated drug interactions based on clinical data. *AAPS J* 16:1309–1320. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9663-y>.
 21. Stout SM, Nemerovski CW, Streetman DS, Berg M, Hoffman J, Burke K, Bembem NM, Sklar SJ. 2021. Interpretation of cytochrome P-450 inhibition and induction effects from clinical data: current standards and recommendations for implementation. *Clin Pharmacol Ther* 109:82–86. <https://doi.org/10.1002/cpt.1918>.
 22. Xia B, Barve A, Heimbach T, Zhang T, Gu H, Wang L, Einolf H, Alexander N, Hanna I, Ke J, Mangold JB, He H, Sunkara G. 2014. Physiologically based pharmacokinetic modeling for assessing the clinical drug-drug interaction of alisporivir. *Eur J Pharm Sci* 63:103–112. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.06.021>.
 23. Schmider J, Brockmüller J, Arold G, Bauer S, Roots I. 1999. Simultaneous assessment of CYP3A4 and CYP1A2 activity in vivo with alprazolam and caffeine. *Pharmacogenet Genomics* 9:725–734. <https://doi.org/10.1097/01213011-199912000-00007>.
 24. Ohnhaus EE, Brockmeyer N, Dylewicz P, Habicht H. 1987. The effect of antipyrine and rifampin on the metabolism of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 42:148–156. <https://doi.org/10.1038/clpt.1987.125>.
 25. Brockmeyer NH, Mertins L, Klimek K, Goos M, Ohnhaus EE. 1990. Comparative effects of rifampin and/or probenecid on the pharmacokinetics of temazepam and nitrazepam. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 28:387–393.
 26. Liu Y, Zhou S, Wan Y, Wu A, Palmisano M. 2014. The impact of co-administration of ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of apremilast in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 78:1050–1057. <https://doi.org/10.1111/bcp.12448>.
 27. European Medicines Agency. 2018. Emend. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emend>.
 28. Backman JT, Luurila H, Neuvonen M, Neuvonen PJ. 2005. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 78:154–167. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.04.007>.
 29. Chen Y, Tortorici MA, Garrett M, Hee B, Klamers KJ, Pithavala YK. 2013. Clinical pharmacology of axitinib. *Clin Pharmacokinet* 52:713–725. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0068-3>.
 30. van Heeswijk RPG, Dannemann B, Hoetelmans RMW. 2014. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 69:2310–2318. <https://doi.org/10.1093/jac/dku171>.
 31. European Medicines Agency. 2018. Rxulti. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rxulti>.
 32. Tugnait M, Gupta N, Hanley MJ, Sonnichsen D, Kerstein D, Dorer DJ, Venkatakrisnan K, Narasimhan N. 2020. Effects of strong CYP2C8 or CYP3A inhibition and CYP3A induction on the pharmacokinetics of brigatinib, an oral anaplastic lymphoma kinase inhibitor, in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 9:214–223. <https://doi.org/10.1002/cpdd.723>.
 33. McCance-Katz EF, Moody DE, Prathikanti S, Friedland G, Rainey PM. 2011. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 118:326–334. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.04.013>.
 34. Kivistö KT, Lamberg TS, Neuvonen PJ. 1999. Interactions of buspirone with itraconazole and rifampicin: effects on the pharmacokinetics of the active 1-(2-pyrrolidinyl)-piperazine metabolite of buspirone. *Pharmacol Toxicol* 84:94–97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1999.tb00880.x>.
 35. Nguyen L, Holland J, Miles D, Engel C, Benrimoh N, O'Reilly T, Lacy S. 2015. Pharmacokinetic (PK) drug interaction studies of cabozantinib: effect of CYP3A inducer rifampin and inhibitor ketoconazole on cabozantinib plasma PK and effect of cabozantinib on CYP2C8 probe substrate rosiglitazone plasma PK. *J Clin Pharmacol* 55:1012–1023. <https://doi.org/10.1002/jcph.510>.
 36. ASHP. 2020. Carbamazepine. Monograph for professionals. <https://www.drugs.com/monograph/carbamazepine.html>.
 37. Johnson BM, Adams LM, Zhang K, Gainer SD, Kirby LC, Blum RA, Apseoff G, Morrison RA, Schutz RA, Lebowitz PF. 2010. Ketoconazole and rifampin significantly affect the pharmacokinetics, but not the safety or QTC interval, of casopitant, a neurokinin-1 receptor antagonist. *J Clin Pharmacol* 50:951–959. <https://doi.org/10.1177/0091270009353761>.
 38. Jayasagar G, Kumar MK, Chandrasekhar K, Rao YM. 2003. Influence of rifampicin pretreatment on the pharmacokinetics of celecoxib in healthy male volunteers. *Drug Metabol Drug Interact* 19:287–296. <https://doi.org/10.1515/dmdi.2003.19.4.287>.
 39. Zhao D, Chen J, Chu M, Long X, Wang J. 2020. Pharmacokinetic-based drug-drug interactions with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a review. *Drug Des Devel Ther* 14:1663–1681. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S249098>.
 40. emc. 2018. Mycobutin—SmPC. (Summary of patient characteristics.) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1088/smpc>.
 41. European Medicines Agency. 2018. Xalkori. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xalkori>.
 42. European Medicines Agency. 2018. Daklinza. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/daklinza>.
 43. European Medicines Agency. 2018. Sprycel. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sprycel>.
 44. Blode H, Zeun S, Parke S, Zimmermann T, Rohde B, Mellinger U, Kunz M. 2012. Evaluation of the effects of rifampicin, ketoconazole and erythromycin on the steady-state pharmacokinetics of the components of a novel oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest in healthy postmenopausal women. *Contraception* 86:337–344. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.01.010>.
 45. Aitio ML, Mansury L, Tala E, Haataja M, Aitio A. 1981. The effect of enzyme induction on the metabolism of disopyramide in man. *Br J Clin Pharmacol* 11:279–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb00535.x>.
 46. Wilby KJ, Eissa NA. 2018. Clinical pharmacokinetics and drug interactions of doravirine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 43:637–644. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0497-3>.
 47. Hamilton M, Wolf JL, Drolet DW, Fettner SH, Rakhit AK, Witt K, Lum BL. 2014. The effect of rifampicin, a prototypical CYP3A4 inducer, on erlotinib pharmacokinetics in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 73:613–621. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2390-3>.
 48. Kirigaya Y, Shiramoto M, Ishizuka T, Uchimaruru H, Irie S, Kato M, Shimizu T, Nakatsu T, Nishikawa Y, Ishizuka H. 2020. Effects of itraconazole and rifampicin on the single-dose pharmacokinetics of the nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker esaxerenone in healthy Japanese subjects. *Br J Clin Pharmacol* 86:2070–2079. <https://doi.org/10.1111/bcp.14302>.
 49. Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, Hendrix CW, Flexner C. 1999. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 65:428–438. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(99\)70138-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(99)70138-4).
 50. Kakuda TN, Woodfall B, De Marez T, Peeters M, Vandermeulen K, Aharchi F, Hoetelmans RMW. 2014. Pharmacokinetic evaluation of the interaction between etravirine and rifabutin or clarithromycin in HIV-negative, healthy volunteers: results from two phase 1 studies. *J Antimicrob Chemother* 69:728–734. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt421>.
 51. Malhotra B, Sachse R, Wood N. 2009. Evaluation of drug-drug interactions with fosetorodine. *Eur J Clin Pharmacol* 65:551–560. <https://doi.org/10.1007/s00228-009-0648-1>.
 52. European Medicines Agency. 2018. Flibanserin. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000085-pip01-07>.
 53. Scripture CD, Pieper JA. 2001. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet* 40:263–281. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140040-00003>.
 54. Martin P, Gillen M, Millson D, Oliver S, Brealey C, Grossbard EB, Baluom M, Lau D, Sweeny D, Mant T, Craven K. 2016. Effects of CYP3A4 inhibitors ketoconazole and verapamil and the CYP3A4 inducer rifampicin on the pharmacokinetic parameters of fostamatinib: results from in vitro and phase I clinical studies. *Drugs R D* 16:81–92. <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0118-4>.
 55. Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, Leadbetter J, Laight A, McKillop D, Wild MJ. 2005. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol. *Clin Pharmacokinet* 44:1067–1081. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00005>.
 56. Noh Y-H, Lim H-S, Jin S-J, Kim MJ, Kim YH, Sung HR, Choi HY, Bae K-S. 2012. Effects of ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a crossover drug-drug interaction study in healthy male Korean volunteers. *Clin Ther* 34:1182–1194. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.04.001>.

57. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivistö KT. 2001. Effects of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide and glipizide. *Clin Pharmacol Ther* 69:400–406. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.115822>.
58. Niemi M, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. 2000. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *Br J Clin Pharmacol* 50:591–595. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00295.x>.
59. de Jong J, Skee D, Murphy J, Sukbuntherng J, Hellemans P, Smit J, de Vries R, Jiao JJ, Snoeys J, Mannaert E. 2015. Effect of CYP3A perpetrators on ibrutinib exposure in healthy participants. *Pharmacol Res Perspect* 3:e00156. <https://doi.org/10.1002/prp2.156>.
60. Bolton AE, Peng B, Hubert M, Krebs-Brown A, Capdeville R, Keller U, Seiberling M. 2004. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, ST1571) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 53:102–106. <https://doi.org/10.1007/s00280-003-0722-9>.
61. Townsend R, Dietz A, Hale C, Akhtar S, Kowalski D, Lademacher C, Lassefer K, Pearlman H, Rammelsberg D, Schmitt-Hoffmann A, Yamazaki T, Desai A. 2017. Pharmacokinetic evaluation of CYP3A4-mediated drug-drug interactions of isavuconazole with rifampin, ketoconazole, midazolam, and ethinyl estradiol/norethindrone in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dev* 6:44–53. <https://doi.org/10.1002/cpdd.285>.
62. European Medicines Agency. 2018. Kalydeco. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>.
63. Elgart A, Greenblatt DJ, Loupe PS, Zur AA, Weiss S, Mimrod D, Spiegelstein O. 2020. The effect of CYP3A induction and inhibition on the pharmacokinetics of laquinimod, a novel neuroimmunomodulator. *Clin Pharmacol Drug Dev* 9:1015–1024. <https://doi.org/10.1002/cpdd.785>.
64. Chen J, Xu H, Pawlak S, James LP, Peltz G, Lee K, Ginman K, Bergeron M, Pithavala YK. 2020. The effect of rifampin on the pharmacokinetics and safety of lorlatinib: results of a phase one, open-label, crossover study in healthy participants. *Adv Ther* 37:745–758. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01198-9>.
65. Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH, Adams KF, Pieper JA. 1998. Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 63:316–323. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90163-1](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90163-1).
66. Chiu Y-Y, Ereshefsky L, Preskorn SH, Poola N, Loebel A. 2014. Lurasidone drug-drug interaction studies: a comprehensive review. *Drug Metabol Drug Interact* 29:191–202. <https://doi.org/10.1515/dmdi-2014-0005>.
67. Ridditid W, Wongnawa M, Mahatthanatrakul W, Chaipol P, Sunbhanich M. 2010. Effect of rifampin on plasma concentrations of mefloquine in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 52:1265–1269. <https://doi.org/10.1211/0022357001777243>.
68. Chung E, Nafziger AN, Kazierad DJ, Bertino JS. 2006. Comparison of midazolam and simvastatin as cytochrome P450 3A probes. *Clin Pharmacol Ther* 79:350–361. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.11.016>.
69. Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. 1996. Rifampin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 59:7–13. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(96\)90018-1](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(96)90018-1).
70. Fukumura K, Kawaguchi N, Ishibashi T, Kubota R, Tada Y, Ogura E. 2020. Clinical drug-drug interaction studies to evaluate the effects of a P-glycoprotein inhibitor, CYP3A inhibitors, and a CYP3A inducer on the pharmacokinetics of naldemedine in healthy subjects. *Clin Drug Invest* 40:529–540. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00902-w>.
71. Bui K, Zhou D, Sostek M, She F, Al-Huniti N. 2016. Effects of CYP3A modulators on the pharmacokinetics of naloxegol. *J Clin Pharmacol* 56:1019–1027. <https://doi.org/10.1002/jcph.693>.
72. Scheen AJ. 2007. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin Pharmacokinet* 46:93–108. <https://doi.org/10.2165/00003088-200746020-00001>.
73. Yu J, Petrie ID, Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. 2019. Mechanisms and clinical significance of pharmacokinetic-based drug-drug interactions with drugs approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2017. *Drug Metab Dispos* 47:135–144. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.084905>.
74. Natale JJ, Spinelli T, Calcagnile S, Lanzarotti C, Rossi G, Cox D, Kashef K. 2016. Drug-drug interaction profile of components of a fixed combination of netupitant and palonosetron: review of clinical data. *J Oncol Pharm Pract* 22:485–495. <https://doi.org/10.1177/1078155215586824>.
75. Holtbecker N, Fromm MF, Kroemer HK, Ohnhaus EE, Heidemann H. 1996. The nifedipine-rifampin interaction. Evidence for induction of gut wall metabolism. *Drug Metab Dispos* 24:1121–1123.
76. Tanaka C, Yin OQP, Smith T, Sethuraman V, Grouss K, Galitz L, Harrell R, Schran H. 2011. Effects of rifampin and ketoconazole on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 51:75–83. <https://doi.org/10.1177/0091270010367428>.
77. ASHP. 2020. Olaparib. Monograph for professionals. <https://www.drugs.com/monograph/olaparib.html>.
78. European Medicines Agency. 2018. Ibrance. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>.
79. Kay L, Kampmann JP, Svendsen TL, Vergman B, Hansen JE, Skovsted L, Kristensen M. 1985. Influence of rifampicin and isoniazid on the kinetics of phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 20:323–326. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05071.x>.
80. European Medicines Agency. 2018. Wakix. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wakix>.
81. Narasimhan NI, Dorer DJ, Davis J, Turner CD, Sonnichsen D. 2015. Evaluation of the effect of multiple doses of rifampin on the pharmacokinetics and safety of ponatinib in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 4:354–360. <https://doi.org/10.1002/cpdd.182>.
82. Ridditid W, Wongnawa M, Mahatthanatrakul W, Puno J, Sunbhanich M. 2002. Rifampin markedly decreases plasma concentrations of praziquantel in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 72:505–513. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.129319>.
83. Lee KH, Shin JG, Chong WS, Kim S, Lee JS, Jang IJ, Shin SG. 1993. Time course of the changes in prednisolone pharmacokinetics after co-administration or discontinuation of rifampin. *Eur J Clin Pharmacol* 45:287–289. <https://doi.org/10.1007/BF00315399>.
84. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. 1983. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 286:923–925. <https://doi.org/10.1136/bmj.286.6369.923>.
85. Herman RJ, Nakamura K, Wilkinson GR, Wood AJ. 1983. Induction of propranolol metabolism by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 16:565–569. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02218.x>.
86. McGechan A, Wellington K. 2005. Ramelteon. *CNS Drugs* 19:1057–1067. <https://doi.org/10.2165/00023210-200519120-00007>.
87. European Medicines Agency. 2018. Stivarga. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stivarga>.
88. European Medicines Agency. 2018. Kisqali. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>.
89. European Medicines Agency. 2018. Jakavi. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi>.
90. Moyle GJ, Buss NE, Goggin T, Snell P, Higgs C, Hawkins DA. 2002. Interaction between saquinavir soft-gel and rifabutin in patients infected with HIV. *Br J Clin Pharmacol* 54:178–182. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01631.x>.
91. Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. 2000. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 68:592–597. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.111414>.
92. Gardin A, Gray C, Neelakantham S, Huth F, Davidson AM, Dumitras S, Legangneux E, Shakeri-Nejad K. 2018. Sponimod pharmacokinetics, safety, and tolerability in combination with rifampin, a CYP2C9/3A4 inducer, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 74:1593–1604. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2533-2>.
93. Bello C, Houk B, Sherman L, Misbah S, Sarapa N, Smeraglia J, Haug X. 2005. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of SU11248 in healthy volunteers. *J Clin Oncol* 23:3078. https://doi.org/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.3078.
94. Wrishko RE, McCrea JB, Yee KL, Liu W, Panebianco D, Mangin E, Chakravarthy M, Martinez-Cantarin MP, Kraft WK. 2019. Effect of CYP3A inhibition and induction on the pharmacokinetics of suvorexant: two phase I, open-label, fixed-sequence trials in healthy subjects. *Clin Drug Invest* 39:441–451. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00764-x>.
95. Ogilvie BW, Torres R, Dressman MA, Kramer WG, Baroldi P. 2015. Clinical assessment of drug-drug interactions of tasimelteon, a novel dual melatonin receptor agonist. *J Clin Pharmacol* 55:1004–1011. <https://doi.org/10.1002/jcph.507>.
96. Shi J, Montay G, Bhargava VO. 2005. Clinical pharmacokinetics of telithromycin, the first ketolide antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 44:915–934. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544090-00003>.
97. Backman JT, Granfors MT, Neuvonen PJ. 2006. Rifampicin is only a weak inducer of CYP1A2-mediated presystemic and systemic metabolism: studies with tizanidine and caffeine. *Eur J Clin Pharmacol* 62:451–461. <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0127-x>.

98. Shoaf SE, Bricmont P, Mallikaarjun S. 2014. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tolvaptan in patients with varying degrees of renal function. *Kidney Int* 85:953–961. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.350>.
99. Villikka K, Kivistö KT, Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. 1997. Triazolam is ineffective in patients taking rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 61:8–14. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(97\)90176-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90176-4).
100. European Medicines Agency. 2018. Esmya. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esmya>.
101. Martin P, Oliver S, Robertson J, Kennedy S-J, Read J, Duvauchelle T. 2011. Pharmacokinetic drug interactions with vandetanib during coadministration with rifampicin or itraconazole. *Drugs R D* 11:37–51. <https://doi.org/10.2165/11586980-000000000-00000>.
102. Chen G, Lee R, Højer A-M, Buchbjerg JK, Serenko M, Zhao Z. 2013. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Invest* 33:727–736. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0117-6>.
103. Villikka K, Kivistö KT, Luurila H, Neuvonen PJ. 1997. Rifampin reduces plasma concentrations and effects of zolpidem. *Clin Pharmacol Ther* 62:629–634. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(97\)90082-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90082-5).
104. Villikka K, Kivistö KT, Lamberg TS, Kantola T, Neuvonen PJ. 1997. Concentrations and effects of zopiclone are greatly reduced by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 43:471–474. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.00579.x>.
105. Mu S, Tang Z, Novotny W, Tawashi M, Li T-K, Ou Y, Sahasranaman S. 2020. Effect of rifampin and itraconazole on the pharmacokinetics of zanubrutinib (a Bruton's tyrosine kinase inhibitor) in Asian and non-Asian healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 85:391–399. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-04015-w>.
106. Lutz JD, Kirby BJ, Wang L, Song Q, Ling J, Massetto B, Worth A, Kearney BP, Mathias A. 2018. Cytochrome P450 3A induction predicts P-glycoprotein induction. Part 2. Prediction of decreased substrate exposure after rifabutin or carbamazepine. *Clin Pharmacol Ther* 104:1191–1198. <https://doi.org/10.1002/cpt.1072>.
107. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, Mabuza B, Bredell M, Felten MK, Fourie PB. 1996. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1462–1467. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.5.8912765>.

2.3 Discussion

Nous avons pu évaluer dans ce travail les différences de ratio d'AUC en fonction de la rifamycine prescrite et donc estimer l'impact sur l'exposition en substrats d'intérêt. Sous réserve d'une équivalence d'efficacité ou tout au moins d'une non-infériorité sur un critère clinique dans le traitement des infections à *Staphylococcus spp*, il semble licite de promouvoir l'utilisation de la rifabutine comme une alternative plausible à la rifampicine, du fait de sa moindre influence sur le métabolisme hépatique. Nous avons pu montrer dans cet article que la très grande majorité des interactions pharmacocinétiques liées à la rifabutine étaient d'influence modérée pour 128 d'entre elles et 1 seule d'influence forte, là où 95 interactions avec la rifampicine 600mg étaient considérées comme fortes et 91 modérées.

La diminution potentielle de l'induction des co-traitements prescrits permettraient une utilisation plus répandue des rifamycines sans nécessiter pour autant de trop grandes modifications de traitement chez des patients souvent polymédiqués. Il peut en effet être contre-productif de vouloir adapter l'intégralité des co-traitements prescrits si ce sont également des médicaments à marge thérapeutique étroite ou permettant la stabilité clinique d'une maladie chronique sans traitement étiologique curatif : épilepsie, cirrhose, leucémie myéloïde chronique sous inhibiteurs de tyrosine kinase, etc... Dans ces cas particuliers, la décision de changer de ligne de traitement sans recourir à la rifampicine peut raccourcir les chances de guérison du patient dont le germe peut n'être sensible qu'à un très petit nombre de molécules, combinatoires comprises, avant un traitement chirurgical définitif.

L'utilisation de modèles *in silico* permet de prédire la variation d'exposition d'un grand nombre de molécules simultanément, tant qualitativement que quantitativement, afin de concentrer les efforts de suivi pharmacologique sur les traitements les plus à risque. Cependant, le modèle IMSM présenté ci-dessus reflète le ratio des AUC dans une population sans comorbidités associées. Nous savons cependant que de nombreuses pathologies associées peuvent avoir un impact sur chaque phase de la pharmacocinétique des médicaments, La cirrhose est sûrement l'une de ces patho-

logie dont l'impact est le plus marqué à ses stades avancés, du fait de la progression du tissu fibrotique arégénératif au détriment du tissu sain porteur des activités de production et de métabolisme enzymatique. Il semblait donc nécessaire d'adapter ces modèles afin d'incorporer dans l'impact d'une pathologie modifiant l'efficacité des enzymes hépatiques. Un tel modèle a été publié par Steelandt et al en 2015. Les auteurs ont utilisé un modèle IMSM pour adjoindre l'effet de la cirrhose à celui de l'interaction médicamenteuse [11]. Du fait de l'absence de recommandations précises dans les résumés de caractéristiques des produits commercialisés, ces modèles permettent aux pharmaciens et cliniciens d'adapter les posologies d'un grand nombre de substrats.

2.4 Conclusion et transition

Nous avons conclu sur l'impact non négligeable des comorbidités pouvant entraîner une variation dans la pharmacocinétique d'un substrat d'intérêt, en évoquant le cas de la cirrhose. Une autre pathologie de forte prévalence dans la population générale ayant un impact potentiel si ce n'est avéré sur l'exposition des traitements est l'insuffisance rénale, chronique ou de présentation aigüe. De par le rôle des néphrons dans l'élimination des molécules mères hydrosolubles et des métabolites plus ou moins actifs, il est recommandé une étude pharmacocinétique dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché pour chaque stade de la classification de l'insuffisance rénale. Mais bien que ces mesures soient similaires entre l'European Medicines Agency et la Food Drug Agency étasunienne, la quantification de l'effet de cette insuffisance rénale sur le métabolisme hépatique est encore mal connu et codifié dans les demandes d'agrément aux autorités de santé. Nous allons exposer dans une troisième partie technique ci-après quel peut être l'impact quantitatif de l'insuffisance rénale chronique sur la capacité enzymatique des cytochromes d'intérêt majeur.

3 Partie III : Modélisation de l'effet de l'insuffisance rénale sur le métabolisme hépatique

3.1 Contexte de l'étude

3.1.1 La maladie rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit indépendamment de sa cause par un critère biologique de présence pendant plus de trois mois consécutifs de marqueurs sériques d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire en dessous de la valeur de 60mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault ou 60 ml/min/1.73m² selon la formule MDRD simplifiée [19, 20]. L'IRC se répartit en deux classes, les néphropathies primitives et secondaires.

Les néphropathies primitives regroupent les pathologies glomérulaires comme la maladie de Berger, les néphropathies interstitielles chroniques (d'origine infectieuses, obstructives ou iatrogènes pour les plus fréquentes), la néphro-angiosclérose hypertensive et les néphropathies héréditaires. Les néphropathies secondaires regroupent quant à elles les néphropathies diabétiques et atteintes secondaires aux maladies systémiques de type lupique, myélomateuses ou dans les suites de vasculaires.

Les facteurs de risques sont multiples. L'âge élevé, le sexe masculin et les antécédents familiaux sont des facteurs aggravants reconnus, de même que le tabagisme, l'obésité morbide, le diabète ou l'hypertension [21] . L'incidence de l'IRC augmente chaque année en France, avec en 2006 137 patients par million d'habitants atteints d'une IRC au stade terminal, ce qui correspond à environ 8500 nouveaux patients par an. L'épidémiologie de la maladie chronique modérée ou sévère est encore mal connue, en France ou dans le monde, l'observatoire de l'insuffisance rénale se focalisant sur l'utilisation des traitements de suppléance pour évaluer le nombre de patients, méthode inappropriée dans le cas des patients aux stades 1 à 4 d'IRC. Drey et al. retrouvaient en 2003 une incidence de 1701 patients par million d'habitants

par an sur une cohorte rétrospective de 405 000 patients du sud du Royaume-Uni [22].

3.1.2 Estimation de la fonction rénale

Le dosage de la créatinine sanguine est actuellement le marqueur le plus utilisé en pratique clinique pour évaluer l'état rénal d'un patient. La variation de ce biomarqueur permet d'apprécier la gravité d'une IRA à un instant donné, et le suivi cinétique à plus long terme permet d'estimer une progression de l'IRC lors du suivi des patients. Le calcul de la clairance de la créatinine s'effectue par diverses formules mathématiques, dont la plus connue est celle de Cockcroft et Gault, proposée en 1976 [19] :

$$Clairance = \frac{(140 - age) * Poids * K}{cratininmie} \text{ Avec } K = 1 \text{ pour les hommes et } 0.85 \text{ pour les femmes.}$$

(11)

Une autre équation fut proposée en 1999 par Levey et al. [23] partant de celle de Cockcroft et Gault : Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) :

$$eGFR = 175*(SCr)^{-1.154}*(age)^{-0.203}*0.742 \text{ [si femme]}*1.212 \text{ [si patient afro-américain]}$$

(12)

La formule la plus largement recommandée désormais est la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration) également proposée par l'équipe de Levey et al. en 2005 [20] qui permet également l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG).

$$eDFG = 141 * \min \frac{Creat^a}{K, 1} * \max \frac{Creat}{K, 1} - 1, 209 * 0, 993 * Age * 1, 018 (\text{si femme}) \quad (13)$$

Avec a = -0.329 (femme) ou -0.411 (homme)

et K = 0.7 (femme) or 0.9 (homme)

D'autres méthodes d'estimation coexistent en parallèle dont des dérivés de ces trois formules. Nous pourrions citer ici la formule du CKD-EPI par la Cystatine C, moins usitée du fait de la complexité plus importante du dosage de la cystatine.

3.1.3 Les différents stades d'insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale chronique se classe selon 5 stades différents, en fonction de la baisse du débit de filtration. La figure 7 ci-dessous récapitule les 5 stades de l'IRC avec leur conséquence sur l'organe et l'excrétion [20] :

Table 5 | GFR categories in CKD

GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

FIGURE 7 – Classification des 5 stades d'insuffisance rénale chronique selon la conférence du KDIGO en 2011

Une maladie rénale chronique est considérée comme évolutive et à risque de progression vers un stade terminal nécessitant une suppléance dans le cas d'un déclin annuel rapide du DFG, qui correspond à une perte annuelle de DFG ≥ 5

ml/min/1.73m², avec une présence d'albuminurie et une absence du contrôle de la pression artérielle malgré les thérapeutiques en place.

3.2 Impact des toxines urémiques circulantes sur le métabolisme hépatique :

3.2.1 Définition et classification

Il est aujourd'hui établi que l'insuffisance rénale entraîne des modifications physiopathologiques sur la clairance non-rénale, en particulier sur la clairance métabolique hépatique. L'intégralité des mécanismes n'est pas connue, mais la participation des résidus toxiques dont la hausse de la concentration résulte du défaut d'élimination rénale est démontrée [24]. Ces toxines circulantes proviennent de sources exogènes, telles que celles de la classe des phénols, ou le p-cresol. Ces toxines pénètrent dans l'organisme via un contact avec les muqueuses, la peau, une ingestion d'aliments porteurs ou de médicaments. La digestion du bol alimentaire par le microbiote intestinal est une seconde voie de production de toxines. L'homocysteine, le p-cresol, l'indoxyle sulfate sont des toxines produites lors du processus de dégradation des protéines et acides aminés (majoritairement tryptophane et phénylalanine) par le microbiote intestinal. Une étude de Aronov et al de 2011 comparant des patients insuffisants rénaux terminaux ayant subi ou non une colectomie retrouvait par ailleurs des taux plus faibles de toxines circulantes chez les patients colectomisés, dont le microbiote est significativement amoindri par rapport à la population générale [25].

Ces toxines urémiques répondent à une définition établie par l'European Uremic Toxin Work Group (EUTox) et doivent regrouper plusieurs critères [26, 27, 28] :

1. une concentration totale et plasmatique supérieure chez l'individu insuffisant rénal à celle d'un volontaire sain
2. une relation entre la concentration en toxine urémique et l'ampleur des effets systémiques

3. une administration de la toxine urémique chez un volontaire sain engendre un syndrome urémique similaire à celui observé chez un patient insuffisant rénal
4. enfin une caractérisation physico-chimique possible de la molécule d'intérêt

Ces critères ont permis d'identifier à ce jour 85 composés, classés en fonction de leur poids moléculaire et de leur liaison aux protéines plasmatiques. Le groupe EUTox propose une classification en 3 familles, présentée en figure 8, comprenant les petites molécules hydrosolubles de poids moléculaire inférieur à 500 Da, les molécules de poids moléculaire compris entre 500 et 60000 Da et enfin les molécules fortement liées aux protéines [26]. Cette classification admet cependant des variations dans le classement de certains composés pouvant rentrer dans deux sous-classes, du fait de leurs propriétés physico-chimiques. Cette classification a été composée en 2003 et réévaluée en 2012 par l'équipe de Duranton et al [28].

Les composés de faible poids moléculaire sont principalement représentés par les composés carbonyles, l'urée, la créatinine, la guanidine et l'asymétric dimethyl arginine (ADMA). Tous ces composés de faible poids moléculaires (PM) sont dialysables et hydrosolubles. En conséquence, ils pourront être éliminés par les techniques de suppléance rénale comme l'hémodialyse, intermittente, péritonéale ou continue. Les composés de PM moyen, entre 500 et 60 00 Da regroupent entre 20 et 30 solutés selon les sous-classifications. Les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 (IL-1), l'IL 6, le tumor necrosis factor (TNF) mais aussi la parathormone (PTH) ou la B2-microglobuline sont les principaux composés de cette classe. Le dernier groupe de la classification EUTox comprend les molécules de faible poids moléculaire liées aux protéines plasmatiques, comme l'indoxyle sulfate et l'acide hippurique. La fraction libre de ces molécules dont le PM est le plus souvent inférieur à 500 Da est de l'ordre de 10%. La fraction restante est en grande majorité liée à l'albumine.

Table 1. Contingency table of uremic retention solutes depending on solute classification, solute status, and number of records retrieved for each solute

Solute Classification	Solute Status		Total (Count)
	Known Retention Solute (Count)	Newly Identified Retention Solute (Count)	
Free water-soluble low molecular weight molecules			
results based on one report (count)	8	25	33
results based on several reports (count)	3	4	7
total	11	29	40 (46%)
Protein-bound solutes			
results based on one report (count)	3	4	7
results based on several reports (count)	8	8	16
total	11	12	23 (25%)
Middle molecules			
results based on one report (count)	2	10	12
results based on several reports (count)	8	5	13
total	10	15	25 (28%)
Total (count)	32 (37%)	56 (63%)	88 (100%)

FIGURE 8 – Classification EUTOX des composés urémiques, d’après Duranton et al. 2012

3.2.2 Impact sur les enzymes hépatiques :

L’une des premières études indexées sur l’impact de l’insuffisance rénale est celle de Van Peer et al en 1977 [29]. En induisant par ligature des uretères une insuffisance rénale aigue chez des rats, Van Peer observait une diminution de l’activité de l’aminopyrine N-demethylase. Il reporte également, contrairement à ce qui était théorisé chez l’homme une absence d’impact sur l’activité des cytochromes P450. Cette conclusion portant sur l’insuffisance rénale aigue uniquement fut débattue dès 1984 par Patterson et al. En effet, leur modèle *in vitro* et murin d’insuffisance rénale chronique rapporte de manière parallèle une diminution de l’activité enzymatique des CYP450 et des enzymes de phase II [30]. Il est intéressant de noter que Patterson rapporte une corrélation entre le degré d’altération de la fonction enzymatique et la concentration sanguine en urée. Leblond, Pichette et al au début des années 2000 produisirent plusieurs travaux sur des hépatocytes et des microsomes murins, notamment en incubant des hépatocytes de rat contrôle dans du sérum de rat néphrectomisé [31]. Leurs différentes études confirment la corrélation entre la concentration en produits urémiques et la baisse de l’expression des CYP3A2 comme présenté en figure 9 ci-dessous.

Cette corrélation se retrouve également sur le temps d’exposition entre hépato-

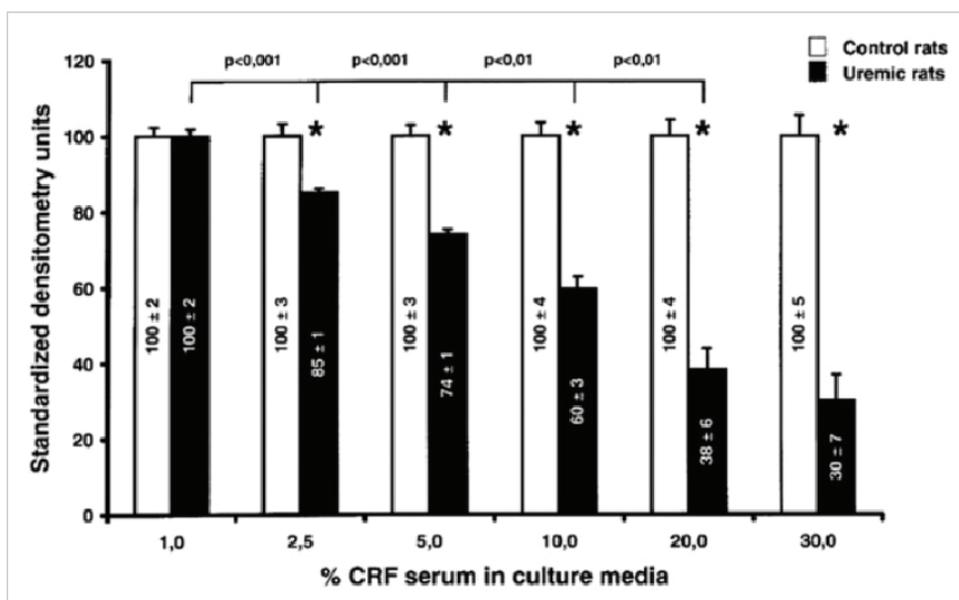


FIGURE 9 – Niveau d’expression du CYP 3A2 en fonction de la concentration en sérum urémique. D’après Guévin et al, 2009, British Journal of Pharmacology

cytes et sérum urémique, sans pour autant permettre une extrapolation entre insuffisance rénale aiguë ou chronique chez l’homme. Guévin note cependant que ces composés urémiques présents dans le sérum d’un rat néphrectomisé n’a pas d’impact sur les CYP2D, supposant une certaine sélectivité des composants sur l’inhibition des promoteurs de la synthèse enzymatique [31]. Ce résultat consolide ceux de Rege et al en 2003 évaluant l’activité microsomale après 36 jours d’IR provoquée chirurgicalement. Les baisses d’activité enzymatiques étaient les plus élevées chez les rats dont les créatininémies et urémie étaient les plus élevées, d’environ 2 à 2.5 fois la baseline d’un rat contrôle [32]. De même que Guévin, Leblond et al, Rege observe une absence d’effet de l’IR sur la famille des CYP1A et 2D, a contrario de la famille des CYP3A. Ces résultats ne sont cependant pas extrapolables à l’homme du fait d’une variation de la conformation des isoenzymes entre espèces. Lee et al le rappelle dans un article en 2004, démontrant que les isoenzymes du CYP3A1 et CYP3A2 responsables du métabolisme de la clarythromycine chez le rat (CYP3A4 chez l’homme), n’étaient pas exprimées majoritairement chez le rat, pouvant entraîner des résultats discordants, comme une absence de variation de la clairance métabolique et de l’AUC en cas d’IRA dans un modèle murin [33]. De plus, l’équipe de Velenosi

en 2012 montera l'impact d'une insuffisance rénale sévère mais également modérée sur le métabolisme hépatique, avec un coefficient de corrélation acceptable entre la créatininémie et l'expression des CYP3A, comme présenté ci-dessous en figure 10 [34].

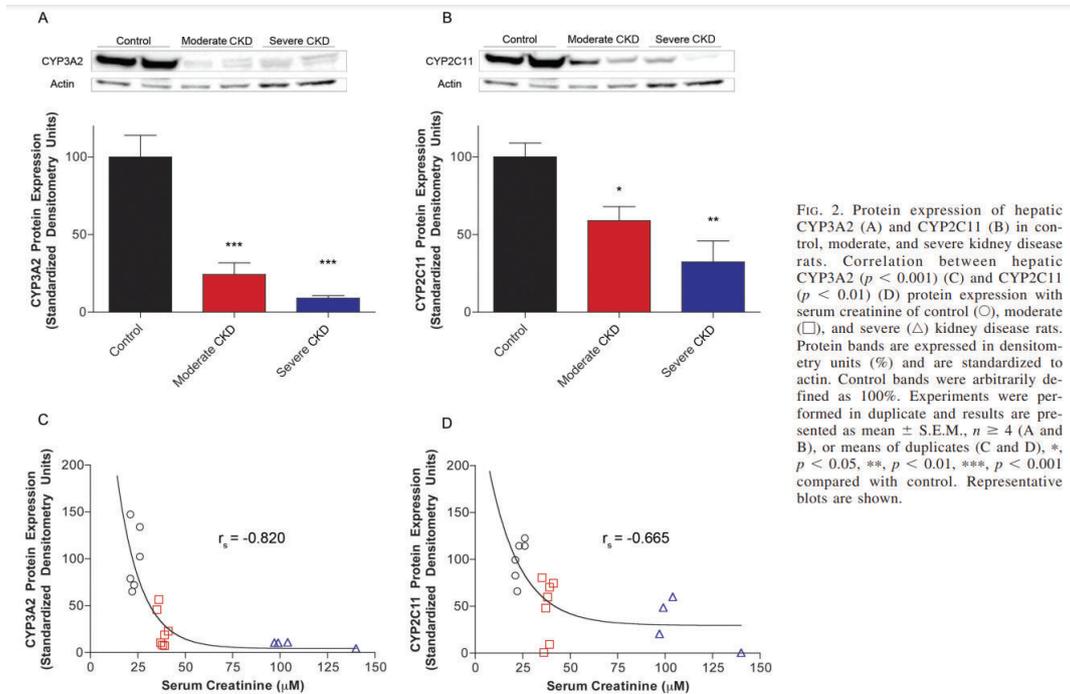


FIG. 2. Protein expression of hepatic CYP3A2 (A) and CYP2C11 (B) in control, moderate, and severe kidney disease rats. Correlation between hepatic CYP3A2 ($p < 0.001$) (C) and CYP2C11 ($p < 0.01$) (D) protein expression with serum creatinine of control (\circ), moderate (\square), and severe (\triangle) kidney disease rats. Protein bands are expressed in densitometry units (%) and are standardized to actin. Control bands were arbitrarily defined as 100%. Experiments were performed in duplicate and results are presented as mean \pm S.E.M., $n \geq 4$ (A and B), or means of duplicates (C and D), *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$ compared with control. Representative blots are shown.

FIGURE 10 – Niveau d'expression du CYP 3A2 en fonction de la créatininémie. D'après Velenosi et al, 2014. Drug Metabolism and disposition.

Les études humaines proposent des résultats contradictoires selon leur méthodologie et la clairance rénale des sujets inclus. L'équipe de Lanchote en 1996 retrouve une augmentation statistiquement significative de la clairance de l'antipryine et de la nifédipine chez des patients insuffisants rénaux modérés (clairance à la créatinine médiane des 9 sujets IRC = 44.2 mL/min) comparée à des volontaires sains, et une augmentation de l'AUC des métabolites sanguins chez les patients en IRC [35]. Ces résultats sont en opposition aux études de Jordö, Doyle et al sur l'exposition au métoprolol ou à la paroxétine en fonction du degré d'IR dans les années 1980 [36, 37]. Ces études montraient toutes une augmentation de l'AUC du médicament testé selon le degré d'insuffisance rénale, sans qu'un seuil de significativité statistique ne soit atteint dans tous les travaux. Ces divergences et l'absence de significativité peut s'expliquer par une forte variabilité inter-individuelle et une faible puissance au vu

du nombre de patients inclus (entre 6 et 12 patients par étude). L'effet de l'âge et du vieillissement avait été évoqué comme un facteur confondant. Wan et al ont publié en 1996 des travaux sur de plus grandes cohortes ($n = 206$) sur l'absence d'influence significative de l'âge sur l'exposition au métoprolol. L'impact sur la variation d'AUC revenait donc, indépendamment de l'âge à d'autres facteurs comme le degré d'insuffisance rénale. Un essai clinique conduit sur 18 patients (12 atteints de glomérulonéphrite et 6 d'IRC hors glomérulonéphrite) retrouve une diminution de l'activité des CYP3A4, 2C9 et des transporteurs majeurs comme la P-gp [3]. Il est intéressant de noter que cette baisse de l'activité se retrouve tant chez les patients en insuffisance rénale terminale (ESRD, end-staged renal disease) que chez les patients atteints de glomérulonéphrite sans répercussion sur la clairance rénale (Clairance moyenne du sous-groupe = 102 ± 43 mL/min) [38].

Les travaux de Liprott et al. en 2009 ont démontré l'importance des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF alpha, l'IL-1 et l'IL-6 [39]. Ces cytokines induisent la diminution de l'expression des récepteurs CAR et PXR qui sont des inducteurs de l'expression des gènes codants pour les cytochromes [40]. Cette inhibition est accompagnée d'une réduction de l'acétylation des histones 3 et 4 sur les séquences promotrices des gènes des cytochromes. Une telle action au niveau génétique suggère un mécanisme épigénétique important, qui reste encore à évaluer.

L'action de la parathormone dans l'inhibition du métabolisme enzymatique a été envisagée à la suite des travaux de J. Michaud et al. [41]. La diminution de l'activité des CYP a été objectivée par une baisse du nombre d'ARNm codant pour ces CYP, lorsque était injecté du sérum de patients insuffisants rénaux terminaux à des rats. Dans le but de caractériser précisément les composés urémiques présents et leur activité, Michaud et al ont observés une forte corrélation entre la concentration en PTH et l'impact sur les variant de manière linéaire avec l'augmentation de la concentration en PTH qui pouvait atteindre 7 fois la concentration observée chez le sujet adulte sain. L'ajout d'un anticorps anti-PTH dans le sérum testé permet de restaurer le métabolisme des cytochromes. Des modèles murins souffrants d'hyper-

parathyroïdie secondaire ont été élaborés, démontrant une diminution significative de l'activité des CYP 3A4 hépatiques et intestinaux [42]. L'injection d'un suppresseur de la PTH comme le cinacalcet permet de retrouver une activité enzymatique statistiquement non différente de la normale. De la même manière, lors d'une injection d'un substrat spécifique de ce CYP3A4 comme le midazolam chez des rats en hyperparathyroïdie secondaire, on observe une augmentation de son AUC d'un facteur 5, corrigée après administration de cinacalcet. L'effet de la PTH est également ubiquitaire, comme démontré en 2016 sur une cohorte murine. Outre des expérimentations sur l'activité des CYP au niveau hépatique et intestinal, Naud et al. reportent une baisse de l'activité du CYP3A4 dans les astrocytes lors d'une injection de sérum de rat insuffisant rénal chez un rat sain, ou de serum additionné de PTH. Ces différents travaux démontrent qu'un processus d'hyperparathyroïdisme induit par l'IRC serait associé à une variation de la réponse pharmacologique via une baisse du métabolisme ubiquitaire [43]. Bien que ces expériences aient cependant été majoritairement menées in-vitro ou sur des sujets murins et restent donc à démontrer sur un sujet humain, des situations similaires d'hyperparathyroïdies secondaires se rencontrent dans près de 23% de la population des insuffisants rénaux chroniques [44], ce qui devrait amener à la conduite d'études portant sur la régulation de la PTH et son impact sur la prise en charge médicale et thérapeutique des patients insuffisants rénaux.

Le mécanisme d'action de la PTH n'est pas encore entièrement élucidé, mais l'une des principales hypothèses impliquerait l'augmentation du taux d'AMP cyclique intracellulaire, entraînant une hypercalcémie intracellulaire. Les voies enzymatiques dépendantes du calcium comme celles du récepteur NF- κ B entraînent l'apoptose cellulaire à la suite de cette hypercalcémie. Il est connu que l'expression du facteur NF κ B est fortement corrélée à l'état inflammatoire d'un sujet. L'insuffisance rénale – aiguë ou chronique – entraîne ou peut entretenir un état inflammatoire et de nombreux travaux sur modèles murins ont démontré que NF- κ B décroît la transcription des CYP3A4 par son association au complexe PXR/RXR sur la partie promo-

trice du gène [45]. La suppression du facteur NF- κ B sur des modèles murins permet de retrouver une activité cytochromique proche de la normale. Xun et al en 2021 ont montré sur un modèle murin que l'injection de produits d'oxydation avancée des protéines (AOPPs, advanced oxidation protein products) est associée à une augmentation de la synthèse de NF- κ B, I κ B α et IKK α /beta, qui entraînaient la downregulation de la production de CYP1A2 et 3A4. Ici encore, l'administration d'inhibiteurs du NF- κ B entrave la downregulation et permet un retour de l'expression standard des CYP concernés [46].

Les composés urémiques ont également une action dirigée contre les cytochromes, par inhibition compétitive directe. Les essais évaluant la réponse pharmacocinétique chez un patient insuffisant rénal terminal et chez le dialysé rapportent un retour de la clairance hépatique à la normale à la suite de la séance de dialyse, corrélé à la diminution des concentrations en composés urémiques [47]. Ces résultats confirment les essais murins qui montrent une diminution globale des ARNm CYP450 synthétisés lorsque les rats sains sont perfusés avec un sérum murin urémique [41]. L'action de ces composés ne semble pas dépendre de la fraction libre f_u ou de la fraction liée, les deux identités interagissant avec les CYP450 [48], et procède de la fixation sur les récepteurs PXR/RXR, HNF4, et l'ARN polymérase II. La fixation se produisant sur le site liant l'ADN, l'inhibition compétitive empêche toute transcription [34].

Les composés urémiques toxiques ne sont pas tous interacteurs de l'ensemble de la super-famille des cytochromes. Ainsi, l'indoxyl sulfate et la xanthine inhibent la transcription du CYP4501A2, mais n'ont pas d'effet sur le CYP3A4. A contrario, l'acide indole-3-acétique n'a pas d'effet sur ces CYP [49]. Les études murines comme celle de Kusaba et al en 2012 montraient en Western-Blot une baisse de l'expression des CYP3A2 et 3A9, tandis que l'expression du CYP3A1 était inchangée pendant une insuffisance rénale aiguë provoquée [50]. Étant donné que chaque substrat présente des spécificités différentes pour les protéines membres de la sous-famille du CYP3A, les altérations individuelles de l'expression des CYP3A hépatiques semblent sous-tendre les diverses altérations du métabolisme hépatique des

substrats du CYP3A chez les rats atteints d'IRA.

De la même manière, la détermination des potentiels effets inhibiteurs de ces composés urémiques se réalise chez l'homme en présence de substrats spécifiques des cytochromes, en comparant les demi-vie d'élimination et aires sous la courbe (AUC) des concentrations du substrat victime contre celles d'un groupe contrôle de patients sains [51].

Les CYP ne sont cependant pas les seules enzymes du métabolisme inhibées par les toxines urémiques. Ces dernières sont également responsables de la décroissance de l'activité des enzymes de phase II telles que les UDP-glucuronosyltransferase (UGT) rénales et hépatiques. Ces enzymes participent au métabolisme des xénobiotiques mais également au maintien de l'homéostasie cardiovasculaire ou cérébrale. Dani, Leblond et al en 2010 présentaient des résultats sur modèle murin montrant une diminution de l'expression des protéines de la N-Acetyltransferase II (NAT2) de 33% sur des souris néphrectomisées, et une baisse du niveau d'expression des ARNm d'environ 23% [52]. Plusieurs composés d'intérêt comme l'indoxyl sulfate, le p-cresol ou l'alcool benzylique ont été identifiés comme susceptibles d'inhiber partiellement l'activité enzymatique. L'indoxyl sulfate, par exemple cause une inhibition incomplète d'environ 10% sur certains CYP mais aussi les UGT1A1 et UGT1A9. Le p-cresol, lui inhibe à plus de 60% les UGT1A1, UGT1A9 et UGT2B7, de manière réversible et non-compétitive [48]. Les conséquences en thérapeutique sont potentiellement majeures, du fait de l'importance de ces enzymes. L'activité des protéines de transport subit également l'impact des composés urémiques. Les travaux de Naud et collègues en 2011 montraient que parallèlement à l'inhibition des CYP1A lors d'une IRC induite chez des rats, les transporteurs organiques d'anions OAT1,2 et 3, K1 et K2, la protéine de transport de phosphate sodium-dépendante (SLC3A4) et la glycoprotéine P (P-gp) étaient également inhibés. A l'inverse, chez ces mêmes animaux, les MRP2-3 (multi-drug resistant Protein) et OATP 2 et 3 (organic anion transporting polypeptide) étaient surexprimés [53]. Ces résultats produits au niveau rénal sont également retrouvés au niveau gastro-intestinal, cérébral, et hépatique, démontrant

un impact ubiquitaire de l'IRC sur les transporteurs.

Un récapitulatif des diverses actions des composés urémiques est proposé par Yeung et al dans leurs travaux publiés en 2014 et repris dans la figure 11 suivante [54] :

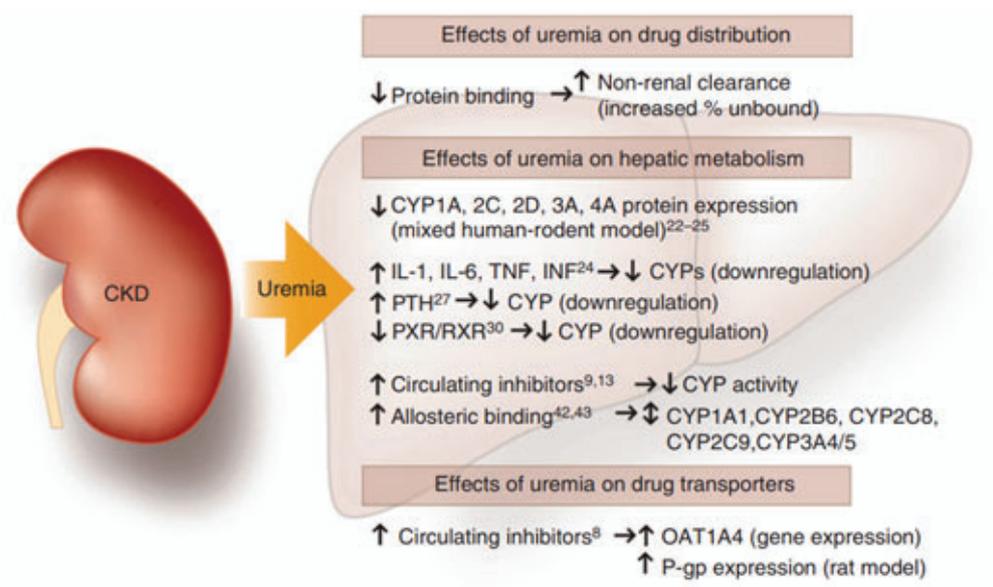


FIGURE 11 – Résumé des effets des toxines urémiques sur le métabolisme et les transporteurs. D'après Yeung, C. K., Shen, D. D., Thummel, K. E., Himmelfarb, J. (2014). Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney International*, 85(3), 522–528

3.3 Modélisation de l'effet de l'insuffisance rénale : état de l'art

L'un des premiers modèles publiés est celui de Rostami-Hodjegan et al en 1996. A partir de données publiées de concentrations sanguines et urinaires de dextrométhorphan et spartéine, deux probes du CYP2D6, ils théorisent un modèle cinétique général par voie orale incluant les métabolites, comme présenté ci-dessous en figure 12.

De ce modèle, ils tirent la relation entre le composé parent et les métabolites excrétés par voie rénale. Le ratio du composé parent sur les métabolites s'exprime

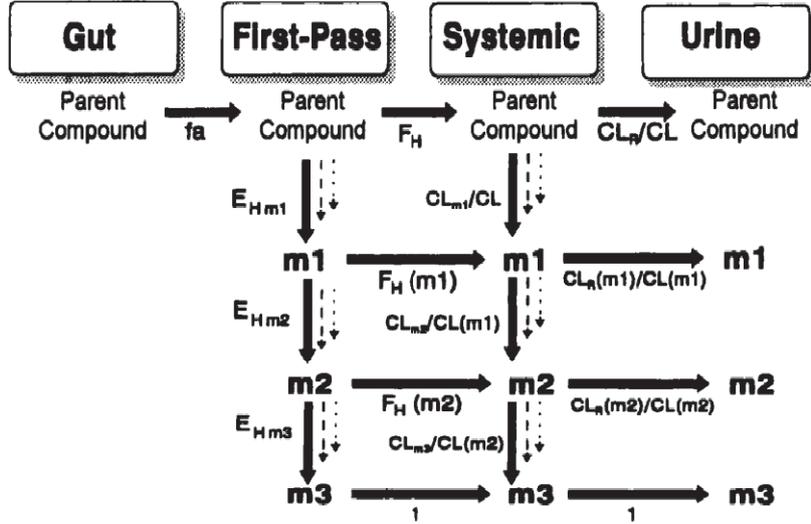


FIGURE 12 – Modèle général cinétique décrivant une métabolisation séquentielle et parallèle. M1, m2 et m3 représentant respectivement les métabolites primaires, secondaires et tertiaires. D'après Rostami-Hodjegan et al. 1993 *In-vivo indices of enzyme activity* Pharmacogenetics 9(3), 277-286

comme le ratio des clairances urinaires. Sous le modèle "well-stired" théorisé par Wilkinson et Shand en 1975, la part urinaire de chacun des composés d'intérêts s'exprime selon les équations suivantes :

$$Ae = \frac{D_{po} * f_a * CL_r Q_H}{[CLu_{int,m} * f_u * (CL_r Q_H)] + [CL_r Q_H]} \quad (14)$$

$$Ae(m1) = \frac{D_{po} * f_a CLu_{int,m1} * f_u * (CL_r Q_H)}{[CLu_{int,m} * f_u * (CL_r Q_H)] + [CL_r Q_H]} \quad (15)$$

Ces équations concernant respectivement l'excrétion du composé parent et d'un métabolite, il est ensuite possible de calculer la clairance intrinsèque en fonction de données cliniques humaines afin de simuler l'effet du changement de l'activité enzymatique (théorisée variable entre 100% jusqu'à 20% ici) sur l'excrétion du composé d'intérêt, comme sur la figure 13 suivante :

Plusieurs équipes ont travaillé sur la modélisation et la prédiction de l'impact de l'insuffisance rénale sur le métabolisme hépatique, afin d'en promouvoir un modèle extrapolable à une grande variété de xénobiotiques. Diverses études pharmacocinétiques ont été conduites sur la variation d'exposition d'un médicament particulier

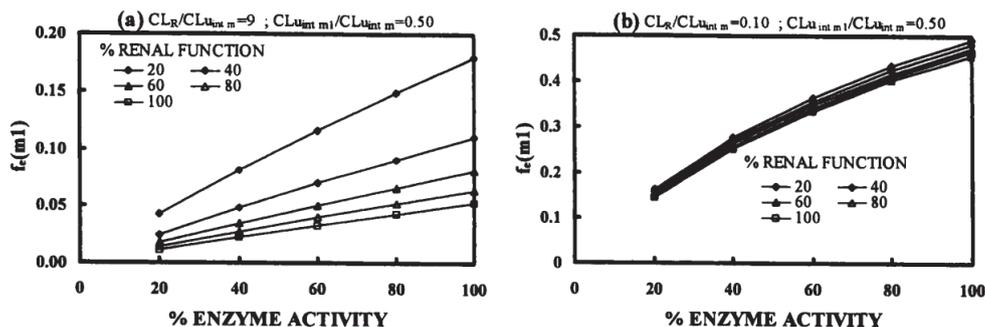


Fig. 4. Simulations showing the effect of changing renal function (% normal) on the relationship between urinary recovery of metabolite 1 (formed by CYP2D6) and the intrinsic activity of the enzyme. Depending on the relative magnitude of renal drug clearance and the intrinsic metabolic clearance of parent drug ($CL_R/CL_{U_{int,m}}$), urinary recovery of metabolite may (a) or may not (b) be sensitive to change in renal function. (Q_H was set at 1500 ml/min and f_u for parent drug and metabolites was assumed to be 1).

FIGURE 13 – D’après Rostami-Hodjegan et al. 1993 *In-vivo indices of enzyme activity* Pharmacogenetics 9(3), 277-286

en fonction du degré d’insuffisance rénale chronique, en mesurant le rapport des AUC selon le degré d’IRC. Cette méthodologie d’essai, sans modélisation des paramètres influencés par l’IRC, est nécessaire à l’obtention d’une autorisation de mise sur le marché, sans permettre pour autant d’évaluer précisément et quantitativement l’impact sur les cytochromes de l’IRC. En 2011, Rowland-Yeo et al. publient l’un des premiers modèles IVIVE (in vitro in vivo extrapolation) permettant l’incorporation des modifications physiopathologiques de l’IRC dans un modèle PBPK [55, 56]. Cette approche permet de séparer les paramètres physico-chimiques du médicament d’intérêt des paramètres biologiques des organes étudiés. La concentration en médicament dans chaque organe, et les paramètres pharmacocinétiques associés sont décrits selon plusieurs équations différentielles, pour chaque phase du système ADME (Absorption, distribution, métabolisme, élimination). La clairance hépatique intrinsèque est extrapolée in vivo depuis des données in-vitro murines et humaines, ajustée par les facteurs correcteurs précédemment décrits par Rostami-Hodjegan et al. en 2004 [57]. L’ensemble de ces paramètres est utilisé dans le logiciel Sim-Cyp Simulator pour prédire par simulations de Monte Carlo les variations d’exposition en médicament dans une population insuffisante rénale virtuelle. La variation d’AUC de la paroxétine, du diltiazem et du répaglinide ont ainsi pu être modélisés chez le patient en IRC, avant validation contre un set de données observées, sur trois mo-

dèles distincts, comme présenté pour le répaglinide en figure 14. Une force de cette approche est la possibilité d'introduire un coefficient de variation sur chacun des paramètres renseignés dans le modèle, et ce afin d'obtenir une variabilité intrinsèque permettant la création d'une population virtuelle "réaliste" à l'aide d'un algorithme MCMC (Markov Chain Monte Carlo).

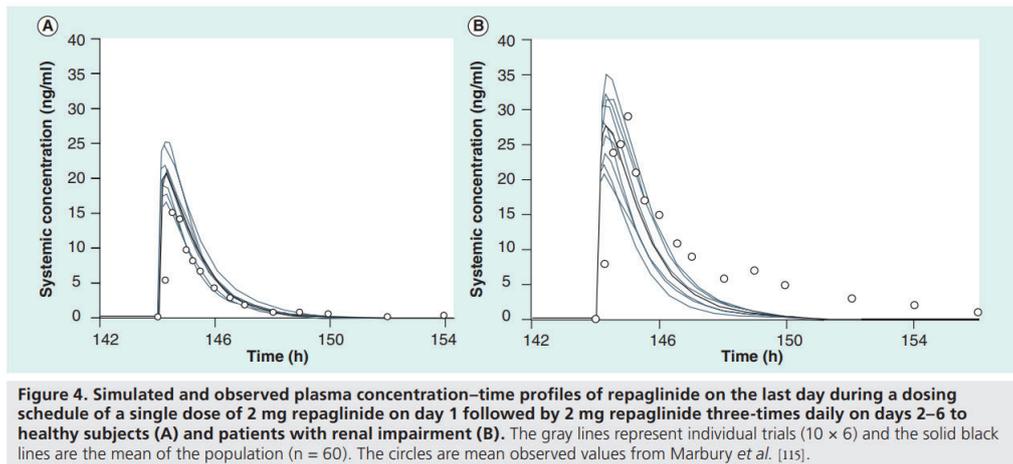


FIGURE 14 – D'après Rowland Yeo K *et al.* 2011, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* Prédiction des concentrations en répaglinide chez des patients normorénaux et des insuffisants rénaux sévères

Contrairement à cette approche PBPK, Yoshida, Tan *et al* ont publié en 2016 et 2018 deux études estimant la variation de clairance métabolique liée à l'insuffisance rénale sans utiliser d'estimation IVIVE [58, 59]. À partir de la base DIDB, les sondes des différents cytochromes d'intérêt ont été identifiées. [Une sonde, ou probe, est une molécule spécifique d'une enzyme ou d'une protéine permettant de par son dosage l'observation des mécanismes physiopathologiques de l'enzyme d'intérêt]. Ont été conservées les sondes disposant d'études pharmacocinétiques comparant la clairance et/ou l'AUC du médicament chez le volontaire sain et au moins un stade d'insuffisance rénale chronique. Les auteurs ont ensuite comparé les rapports de clairance hépatique totale et libre entre patients volontaires sains et insuffisants rénaux, en soustrayant la clairance rénale de l'équation.

Une des limites majeures de ces études est le faible nombre de patients inclus, entre 1 et 12 selon les sous-groupes de patients, entraînant une grande variabilité au niveau des résultats publiés pour un médicament donné, et un cytochrome donné.

De plus, seules 2 études sur 53 utilisées comportaient un échantillon de patients incluant tous les stades de l'IRC, jusqu'à l'insuffisance rénale terminale (avec ou sans dialyse). Les résultats groupés par cytochrome sont cependant consistants avec la littérature *in vitro* ou *in vivo*, avec une diminution globale de la clairance corrélée avec la gravité de la pathologie rénale. Il semblerait que les intervalles de confiance soient très larges, que le cytochrome 2C19 subisse moins l'impact de la dégradation rénale que les autres cytochromes, avec un ratio de clairance totale supérieur ou égal à 1 pour l'IRC modérée, sévère ou terminale.

En 2018, l'équipe de Kim et al ont enrôlé 66 sujets atteints d'insuffisance rénale, allant d'un stade modéré à sévère. Le but de cette cohorte était de déterminer l'existence ou non d'une relation entre un paramètre biologique marqueurs de l'insuffisance rénale, l'indoxyl-sulfate et des marqueurs hépatiques de l'activité des CYP3A. Bien qu'on retrouve une corrélation significative entre la baisse de la clairance rénale et l'augmentation de la concentration sanguine en indoxyle sulfate, aucune corrélation n'a été retrouvée entre les produits urémiques et les concentrations en 6B-OH cortisol urinaire ou 4B-OH cholestérol sanguin. Les auteurs concluent à une absence d'effet de l'indoxyle sulfate sur les CYP3A, sans pour autant écarter la nécessité de trouver d'autres biomarqueurs pouvant évoquer une relation entre IRC et fonctionnement enzymatique hépatique [60].

Plus récemment, Takita et collègues ont publié en 2020 une étude sur les interactions médiées par la créatinine au niveau des transporteurs [61]. A partir d'un modèle PBPK de créatinine modifiée selon les paramètres pharmacocinétiques d'une population de patients insuffisants rénaux, les auteurs ont simulé les interactions entre la créatinine et des médicaments d'intérêts (triméthoprime, famotidine et cimétidine), conjointement. Ces données simulées ont ensuite été comparées avec 12 études cliniques réalisées sur des patients en IRC stade 3 ou 4, pour valider ces modèles. Les modèles d'insuffisance rénale prédisaient correctement les concentrations de ces trois médicaments en fonction de la variation de concentration en créatinine sérique selon le stade de la pathologie, bien qu'une très grande part de variabilité interindi-

viduelle ne soit pas captée par le modèle, selon les auteurs. Cette sous-estimation de la variabilité interindividuelle pourrait provenir sur la pauvreté des données sur la concentration en créatinine au niveau tissulaire, mais aussi sur les données de concentration chez les patients ainsi que sur la variabilité dans le rapport [concentration en créatinine / DFG]. Les auteurs recommandaient des travaux complémentaires au niveau tissulaire afin de mieux comprendre et décrypter les mécanismes d'inhibition observés lors de l'insuffisance rénale. Une modélisation par un modèle mécanistique offrirait selon eux d'autres perspectives sur ce sujet de recherche et un moyen de s'affranchir de certaines limitations de leurs travaux.

Enfin, Butrovich et al en 2022 ont publié un modèle PBPK d'évaluation de l'insuffisance rénale sur le métabolisme par le CYP 3A4 de la saxagliptine. Lors d'une administration orale, environ 50% de la saxagliptine est éliminée *via* le CYP3A4 et 25% par voie rénale [62]. Après avoir développé et validé un modèle chez le patient normorénal et en présence d'interacteur, selon les critères de Guest [63], les auteurs ont comparés les AUC prédites chez le patient insuffisant rénale dont l'activité du 3A4 serait diminuée en fonction de l'atteinte rénale, et sans perte d'efficacité avec les données de la littérature. Il ressort de cette étude que le modèle sans impact sur le CYP3A4 semble être le meilleur prédicteur des concentrations en gliptine, tandis que le modèle avec atteinte du CYP3A4 tend à surestimer l'exposition en gliptine et sous-estimer l'exposition en 5-hydroxysaxagliptine, le métabolite majoritaire [62]. Les modèles PBPK parents-métabolites sont ici des modèles d'intérêt dans la prédiction de la magnitude de l'interaction, et pourraient être d'une grande utilité aux industriels dans le développement de nouvelles molécules afin d'estimer les effets de l'insuffisance rénale sur un métabolisme altéré. La complexité de ces modèles rend cependant leur utilisation encore trop ardue pour une utilisation en routine clinique à des fins d'adaptation de posologie.

Dans ce travail, nous avons choisi d'adapter la méthode MSM à l'aide d'une modélisation non linéaire sous contrainte. Ce travail devant s'adapter à plusieurs dizaines de substrats et devant être extrapolable en fonction de l'avancée de la

littérature et des connaissances scientifiques, l'architecture d'un modèle PBPK ne pouvait nous convenir. A partir des données de la littérature, nous avons modélisé l'impact de l'insuffisance rénale chronique, représentée par son marqueur le plus répandu, la mesure de la clairance par le dosage de la créatinine sanguine.

3.4 ARTICLE II : Evaluation of Renal Impairment Influence on Metabolic Drug Clearance using a Modelling Approach



Evaluation of Renal Impairment Influence on Metabolic Drug Clearance using a Modelling Approach

Vianney Tuloup^{1,2} · Sylvain Goutelle^{1,2,3} · Michel Tod^{1,2,3} · Laurent Bourguignon^{1,2,3}

Accepted: 18 December 2022 / Published online: 11 January 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2023

Abstract

Background and Objective Chronic kidney disease (CKD) may alter drug renal elimination but is also known for interacting with hepatic metabolism via multiple uremic components. However, few global models, considering the five major cytochromes, have been published, and none specifically address the decrease in cytochrome P450 (CYP450) activity. The aim of our study was to estimate the possibility of quantifying residual cytochrome activity as a function of filtration rate, according to the data available in the literature.

Methods For each drug in the DDI-predictor database, we collected available pharmacokinetic data comparing drug exposition in the healthy patient and in various stages of CKD, before building a model capable of predicting the variation of exposure according to the degree of renal damage. We followed an In vivo Mechanistic Static Model (IMSM) approach, previously validated for predicting change in liver clearance. We estimated the remaining fraction parameters at glomerular filtration rate (GFR) = 0 and the alpha value of GFR to 50% impairment for the 5 major cytochromes using a non-linear constrained regression using Matlab software.

Results Thirty-one compounds had usable pharmacokinetic data, with 51 AUC ratios between healthy and renal impaired patients. The remaining CYP3A4 activity was estimated to be 0.4 when CYP2D6, 2C9, 2C19 and 1A2 activity was estimated to be 0.43; 1; 0.73 and 0.7, respectively. The alpha value was estimated to be at 6.62; 25; 9.8; 1.38 and 11.04 for each cytochrome. In comparison with published data, all estimates but one were correctly predicted in the range of 0.5–2.

Conclusion Our approach was able to describe the impact of CKD on metabolic elimination. Modelling this process makes it possible to anticipate changes in clearance and drug exposure in CKD patients, with the advantage of greater simplicity than approaches based on physiologically-based pharmacokinetic modelling.

However, a precise estimation of the impact of renal failure is not possible with an IMSM approach due to the large variability of the published data, and thus should rely on specific pharmacokinetic modelling for narrow therapeutic margin drugs.

1 Introduction

Controlling chronic kidney disease (CKD) is one of the United Nations Development Goals as a major public healthcare priority. In 2017, about 700 million cases of all-stage CKD were recorded worldwide [1], which amounts to a 9.1% global prevalence. Patients with CKD are also at higher risk of comorbidities such as cardiovascular disease [2], diabetes, demineralising disease, or infections. Both CKD and comorbidities can be treated using multiple drugs, leading to potential drug-drug interactions (DDI). In a Spanish cohort of 112 CKD patients, Santos-Diaz et al found an 11% prevalence of potential DDI with major severity [3], confirming findings from previous studies in South America [4] or Asia [5].

Key Points

Chronic renal failure may alter drug clearance through the decrease of metabolic enzyme activity.

A model enabling the prediction of the effect of renal insufficiency on drug exposure has been constructed and has shown acceptable predictive capabilities.

Determination of metabolic pathway decrease in function of renal clearance may help clinician and pharmacist to adapt treatments and reduce adverse events. However, for narrow-margin therapeutics, specific model and therapeutic drug monitoring is required.

Extended author information available on the last page of the article

At the same time, renal failure has a major impact on drug clearance of renally excreted drugs, by changes in glomerular filtration, secretion, or active transport proteins. However, renal elimination is not the only elimination pathway impacted by renal disease, as non-renal clearance can also be altered [6]. Evidence from the last decades has shown that many drugs without major renal excretion have altered metabolism in CKD patients. Aripiprazole [7], casopitant [8] or sildenafil [9] are a few examples of treatments with altered elimination in this population.

Many mechanisms were proposed to explain the reduction in hepatic clearance in CKD patients. They include direct inhibition of enzyme activity by circulating uraemic toxins such as indoxyl sulfate or xanthine [10–12], a reduction in cofactor concentration in hepatocytes, a decrease in cytochrome (CYP) expression and gene transcription

[13, 14] involving inflammatory cytokines such as interleukin-1 and 6 [14, 15], and NFκ-B factor [16, 17]. This decrease in the hepatic elimination pathway may lead to variability in drug exposure, efficacy or toxicity if no dose adjustment for reduced renal function is intended [18]. As studies documenting this impact for each drug are frequently missing, a model able to predict this phenomenon would be valuable.

Previously published models (Rowland-Yeo et al [19], Yoon et al [20]) tried to explain the influence of renal failure on non-renal drug elimination using a physiologically based pharmacokinetic model (PBPK), with an approach relying on in vitro in vivo extrapolations based on former published studies. However, these models focus on a single CYP enzyme or on a very limited number of drugs [21, 22]. To our knowledge, no general model, accounting for the five major CYPs, is available to predict the impact of CKD on hepatic drug clearance.

In the meantime, simple models based on an In vivo Mechanistic Static Model (IMSM) approach were published to describe the modifications in metabolic clearance observed in cirrhosis [23], as well as during drug interactions [24–27]. We hypothesised that this approach could also be used to predict the effect of renal failure on metabolic drug clearance.

The objective of this study was to build a single model able to predict exposure variability for most of metabolised drugs, in non-dialysis CKD patients.

2 Materials and Methods

The metrics chosen to quantify the impact of renal impairment on drug pharmacokinetics was the area under the concentration time curve (AUC) ratio. This AUC ratio (R_{AUC})

is defined, for each drug, as the drug AUC observed in renal impaired patients (AUC^{CKD}) to the AUC observed in healthy volunteers (AUC^{NR}). An AUC ratio equal to one means that no variability in exposure is observed in CKD patients compared to healthy subjects. Renal stages were described according to the K/DOQI clinical practice guidelines [28].

2.1 Prediction of Drug AUC in Renal Impaired Patients

The IMSM approach was previously described by Steeland, Goutelle et al [23, 27]. The AUC ratio was modelled by the following equations:

$$R_{AUC} = \frac{CL_{oral}^{NR}}{CL_{oral}^{CKD}}$$

$$\text{with } CL_{oral}^{CKD} = \frac{CL_h^{CKD} + CL_r^{CKD}}{F^{CKD}} \text{ and } CL_{oral}^{NR} = \frac{CL_h^{NR} + CL_r^{NR}}{F^{NR}}, \quad (1)$$

where CL_{oral} is the apparent oral clearance of the selected drug, CL_h is hepatic clearance, CL_r is renal clearance and F stands for bioavailability. Other clearance pathways are neglected.

Under the "well-stirred model" by Rowland et al [29], hepatic clearance is set by Eq. 2:

$$CL_h = \frac{Q_h \times fu_b \times CL_i}{Q_h + fu_b \times CL_i}, \quad (2)$$

where Q_h is hepatic blood flow, fu_b is unbound drug fraction in blood, CL_i is intrinsic clearance. This model assumes high permeability (Ps_{inf}), resulting in a fast influx of the drug into the hepatocytes. Therefore, Ps_{inf} is not a limiting factor of hepatic clearance.

Moreover, hepatic bioavailability in CKD can be expressed as:

$$F_h^{CKD} = \frac{Q_h}{Q_h + fu_b^{CKD} \times CL_i^{CKD}}, \quad (3)$$

and introduced in Eq. 1 as the hepatic first-pass component of bioavailability to provide Eq. 4. Since Q_h is very similar in healthy and CKD patients, Q_h was set to 89 L/h in all patients [18, 30].

$$R_{AUC} = \frac{\frac{F_a F_g^{CKD}}{F_a F_g^{NR}} \times f_{ub}^{NR} \times CL_{i,h} + (CL_r^{NR} / F_h^{NR})}{f_{ub}^{CKD} \times CL_{i,h}^{CKD} + (CL_r^{CKD} / F_h^{CKD})}. \quad (4)$$

Intrinsic clearance in CKD was modelled as the product of intrinsic clearance in healthy subjects by a factor proportional to the remaining CYP activity, as shown in Eq. 5:

$$CL_i^{CKD} = f_{ub}^{CKD} \times CR_j, \tag{5}$$

where CR_j represents the contribution ratio of the j -th CYP to drug metabolism in normal renal function individuals; FR_j is the remaining fraction of the j -th CYP activity in CKD ($FR = 1$ in case of normal renal function). The term $(1 - \sum CR)$ refers to other metabolic clearance pathways, such as Phase II enzymes.

The remaining fraction of each CYP activity in CKD was modelled as follows (the subscript j is omitted):

$$FR = FR_0 + (1 - FR_0) \times \left(1 - e^{-\left(\frac{\ln 2}{\alpha}\right) \times GFR} \right), \tag{6}$$

where FR_0 is the theoretical value of FR when GFR = 0. Alpha (α) is the GFR value for which

$$FR = FR_0 + 0.5 \times (1 - FR_0). \tag{7}$$

Finally, the AUC ratio in the case of CKD is expressed as:

$$R_{AUC} = \frac{f_{ub}^{NR} \times CL_i^{NR} + (CL_r^{NR} / F_h^{NR})}{f_{ub}^{CKD} \times CR_j}, \tag{8}$$

In Eq. 8, CL_r^{CKD} is estimated as $\frac{f_{up}^{CKD}}{f_{up}^{NR}} \times CL_r^{NR} \times GFR^{CKD} / GFR^{NR}$. F_h^{NR} was calculated as $F_h^{NR} = 1 - \frac{Cl_h}{Q_h}$ and f_{ub}^{CKD} as $f_{ub}^{CKD} = f_{up}^{CKD} \times BPR^{CKD}$.

The unbound fraction in plasma f_{up}^{CKD} and the blood-to-plasma ratio of the drug BPR^{CKD} are calculated according to Eqs. 9 and 10, respectively, involving the remaining albumin fraction in renal impairment FR_{alb} and the remaining hematocrit in renal impairment H^{CKD} .

$$f_{up}^{CKD} = \frac{f_{up}}{f_{up} + (1 - f_{up}) \times FR_{alb}} \tag{9}$$

$$BPR^{CKD} = 1 + H^{CKD} \times (f_{up}^{CKD} - f_{up}). \tag{10}$$

The parameters CR_j , H^{CKD} and FR_{alb} were fixed after literature review of pharmacological data. CR_j for each tested drug are available from ddi-predictor website (www.ddi-predictor.org [31]). H^{CKD} was fixed from Hsu and colleagues work to $0.942 \times$ normal haematocrit for GFR between 30 and 60 mL and $0.798 \times$ normal haematocrit for GFR < 30 mL/min [32]. Remaining albumin fraction FR_{alb} was extracted from previous work by Aparicio, Stenvinkel et al and set to $0.922 \times$ normal albuminaemia for GFR between 30 and 60 mL and $0.81 \times$ normal albuminaemia for GFR < 30 mL/min [19, 33, 34].

2.2 Parameter Estimation

The prediction of R_{AUC} by Eq. 8 requires the FRs to be estimated. This estimation was performed by regression analysis using published data as follows.

2.2.1 Drug Selection

Drugs, with metabolic clearance of at least 40% of total clearance and for which metabolism is mainly carried out by CYP450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4, were selected for this analysis.

2.2.2 Data Extraction

A PUBMED search was carried out to identify studies that compared drug exposure in healthy subjects and CKD patients. The search equation used for article extraction was “AUC AND pharmacokinetics AND renal failure OR renal impairment” associated with a drug name. Articles were included if studies were performed in human subjects. If no relevant study was found for a drug, complementary research was performed for pharmacokinetic studies on the GPR website (available at sitegpr.com) [35], Summaries of Products Characteristics, and FDA or EMA public files.

Only articles that reported measured AUC or clearance in healthy subjects and renal impaired patients were retained. Data collected included AUC, route of administration, type of dosing regimen (single or multiple administrations), glomerular filtration rate (GFR) value and method of evaluation, as well as the number of patients. Regarding studies for which only the KIDGO stage was given, the median GFR value of the KIDGO stage was used as a substitute.

Pharmacokinetic features of each drug (oral bioavailability, unbound fraction, blood-to-plasma ratio, oral clearance, renal clearance) were collected from the Summaries of Products Characteristics, the DrugBank website [36] and Micromedex®.

2.2.3 Estimation of the Remaining Fraction of Cytochrome Activity

Calculations were performed in Matlab® (MATLAB. 9.7.0.1190202 (R2019b), Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.; 2018). FR_0 and the alpha coefficient were estimated by constrained nonlinear regression using `fmincon` function. Confidence intervals were calculated with a bootstrap resampling procedure.

3 Model Evaluation

An internal validation of the model was carried out, with a 5-fold cross-validation. A random error between 0% and 20% was added to each observed AUC value to insert intra-studies variability and evaluate standard error of model. The median parameters obtained after cross-validation were used in the final estimation model. The predicted and observed AUC ratios were compared, and predicted AUC ratios were considered acceptable if they stood in the 50%–200% interval of observed AUC ratios.

Bias and imprecision were calculated as the median of relative prediction error (RPE) and median of absolute value of RPE, respectively. The standard deviation of the relative prediction error (SDPE) was also calculated.

A sensitivity analysis was carried out on the parameters fixed from the literature (H^{CKD} and FR_{alb}). Values of 80% and 125% of the initial values were used, and alpha and FR_0 parameters were determined using these values.

4 Results

4.1 Drug Selection

Of the 100 drugs with moderate or high hepatic metabolism reported in the DDI-predictor database, 31 had exploitable published data on AUC ratio in renal impairment. A total of 51 reported AUC ratios were used in this analysis. Nineteen drugs were studied after a single drug administration, whereas ten were studied after repeated administrations. The number of drug intakes was unclear in two studies. These data are summarised in Table 1. Contribution ratio of the 5 cytochromes for each substrate involved are available in Online Resource 1.

4.1.1 Estimation of FR Factors

The remaining enzyme activity when GFR is theoretically equal to zero (FR_0) was estimated at 0.3 for CYP3A4, 0.31 for CYP2D6, 1 for CYP2C9, 0.65 for CYP2C19 and 0.83 for CYP1A2.

The alpha coefficients were estimated at 4.31; 20.96; 1.25 and 20.65 mL/min, respectively, for CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 and CYP1A2. No estimation was carried out for CYP2C9, as FR_0 was estimated at 1 (no variation of CYP2C19 activity in CKD).

Point estimates with their standard error are summarized in Table 2.

A representation of the remaining activity of each CYP according to GFR decrease is proposed in Fig. 1.

To illustrate the consequences of CKD on drug exposure, two specific drugs were considered: crizotinib (which

is mainly metabolised by CYP3A4) and metoclopramide (mainly metabolised by CYP2D6). Figure 2 shows the predicted AUC ratio according to the GFR.

4.1.2 Model Evaluation

A visual representation of predicted versus observed AUC ratios in CKD patients is proposed in Figure 3.

For all drugs except maraviroc, predicted AUC ratios were within the pre-specified acceptance intervals of 0.5–2. Maraviroc estimation was 0.49-fold of the observed AUC.

Bias (median of relative prediction error) and imprecision (median of absolute relative prediction error) were, respectively, -0.011 and 0.246 .

A 5-fold cross-validation was implemented to estimate the robustness of our model. Estimation of FR_0 and alpha parameters after cross-validation are shown in Table 3, with minimal and maximal values of each parameter. Results are consistent with the model built on the entire dataset. A visual representation of the remaining fraction FR according to GFR and of observed versus predicted AUC ratios are presented in Figs. 4 and 5, respectively. Visual representation of individual CYP remaining fraction is available in Online Resource 2.

The median of RPE was estimated at -0.14 [-0.14 to 0.07] and the median of SDPE was estimated at 0.259 [0.14 – 0.28] after cross-validation.

We built a reduced model that did not account for the variation in cytochrome activity. The observed versus predicted exposure graphs are available below in Fig. 6.

The bias and imprecision are -0.124 and 0.27 , respectively. Our full model (bias = -0.011 and imprecision = 0.24) therefore shows a modest improvement over an approach that only considers variations in GFR and free fraction.

The results obtained during the sensitivity study are presented in Table 4. This table shows the values of FR_0 and alpha calculated using parameters H^{CKD} and FR_{alb} values fixed at 80% and 125% of the initial value.

5 Discussion

In this piece of work, we built and evaluated a model for predicting drug exposure variability in CKD patients, for drugs mainly eliminated by metabolic pathway. For every drug included in the database, the predictions are within the bounds of the pre-specified range of acceptability. The 5-fold cross validation showed robust estimations of the parameters of the model.

Table 1 Observed AUC ratios of various drugs in patients with impaired renal function

Drug name	Healthy patient AUC	CKD patient AUC	AUC ratio	CKD patient GFR mL/min	Healthy patient GFR mL/min	References
Bosutinib	30.56	41.25	1.35	44	90	[37]
Bosutinib	30.56	48.9	1.6	22	90	[37]
Buspirone	5.93	13.6	2.3	22	98.2	[38]
Buspirone	5.97	9.58	1.6	58	98.2	[38]
Buspirone	20	43	2.15	23.8	120	[39]
Casopitant	3.52	4.291	1.22	43	101	[8]
Colchicine	24.7	48	1.94	40	112	[40]
Colchicine	24.7	48.9	1.98	22	112	[40]
Crizotinib	1	1.79	1.79	44	90	[41]
Desvenlafaxine	85.23	132.96	1.56	40	90	[42]
Desvenlafaxine	85.23	177.27	2.08	15	90	[42]
Eplerenone	90.92	103.2	1.13	47.1	102.4	[43]
Eplerenone	117.11	160	1.37	20.5	116.3	[43]
Felodipine	222.86	390	1.75	49.96	94.75	[44, 45]
Felodipine	387.61	438	1.13	19.8	94.75	[45]
Fluvastatin	378	389.34	1.03	55	102	[46]
Fluvastatin	378	434.7	1.15	14	102	[46]
Irbesartan	13.61	17.41	1.28	15	90	[47]
Ivabradine	214.57	324.65	1.513	22	120	[48]
Lansoprazole	2.67	5.53	2.07	53	98	[49]
Lansoprazole	2.67	3.31	1.239	29	98	[49]
Lurasidone	192.86	378.6	1.963	42.2	90	[50]
Lurasidone	1.363	2.78	2.04	24.1	90	[50]
Maraviroc	1.348	4.368	3.24	23.7	103.1	[51]
Maraviroc	5.34	6.193	1.16	42.5	103.1	[51]
Maraviroc	5.34	8.119	1.52	69.1	103.1	[51]
Metoclopramide	262.6	580.35	2.21	44	120	[52]
Metoprolol S	2023	1861.16	0.999	42.3	95	[53]
Metoprolol S	2023	2508.52	1.24	22	95	[53]
Naloxegol	359.3	621.58	1.73	44	101	[54]
Naloxegol	223	486.13	2.18	17	101	[54]
Nebivolol	11	13.86	1.26	33	108	[55]
Nifedipine	122.1	124	1.02	32	125	[56]
Nisoldipine	89	139.73	1.57	22	120	[57]
Nisoldipine	89	126.38	1.42	44	120	[57]
Paroxetine	574	1044.68	1.83	44	120	[58]
Paroxetine	574	2046	3.56	22	120	[58]
Quetiapine	336	553	1.65	16	97.1	[59]
Risperidone	23.5	48.6	2.07	17	108	[60]
Risperidone M1	136	360	2.65	44	108	[60]
Risperidone M1	136	367	2.70	17	108	[60]
Sildenafil	1058	2127	2.01	20	100	[9]
Sildenafil	1058	1235	1.17	45	100	[9]
Siponimod	78.2	102	1.3	22	120	[61]
Tasimelteon	383	607	1.59	22	120	[62]
Ticagrelor	9584	10829	1.13	28	104	[63]
Tolvaptan	3660	7360	2.01	49.6	95.8	[64]
Vardenafil	78.2	101.6	1.3	22	100	[65]

Table 1 (continued)

Drug name	Healthy patient AUC	CKD patient AUC	AUC ratio	CKD patient GFR mL/min	Healthy patient GFR mL/min	References
Vardenafil	78.2	94.62	1.21	45	100	[65]
Venlafaxine RS	494	749	1.52	37	124	[66]
Vilazodone	811	910	1.12	43.6	95.5	[67]

AUC area under the concentration time curve, CKD chronic kidney disease, GFR glomerular filtration rate

Table 2 Point estimate of the parameters of the model, given as median \pm standard error

Cytochrome	FR ₀	Alpha (mL/min)
CYP450 3A4	0.3 \pm 0.007	4.31 \pm 0.20
CYP450 2D6	0.31 \pm 0.001	20.96 \pm 0.129
CYP450 2C9	1 \pm 0.003	Not estimated
CYP450 2C19	0.65 \pm 0.005	1.25 \pm 0.30
CYP450 1A2	0.83 \pm 0.003	20.65 \pm 0.22

FR₀ remaining fraction of cytochrome activity when glomerular filtration rate = 0

CYP450 cytochrome P450

The remaining fraction of CYP activity was assumed to be related to the GFR by a nonlinear relationship involving two parameters, FR₀ and alpha, which were estimated for the five most common CYPs. The parameter FR₀ stands for the fraction of CYP activity remaining theoretically when GFR = 0. According to this parameter, it was found that the impact of CKD was very different among these five CYPs. The most impacted was CYP3A4 (FR₀ = 0.4 after cross-validation), while CYP2C9 activity was essentially not impacted by CKD (FR₀ = 1). The parameter alpha characterises the GFR value for which the reduction of CYP activity is half of the maximal reduction. It appears that CYPs are

impacted only for a large reduction of GFR, corresponding to stage 4 or 5 CKD, as alpha was estimated between 1.38 mL/min and 25 mL/min. This result is consistent with previous studies, and one can hypothesise that the observed variation in AUC in first CKD stages may come from other pathway variations, such as renal elimination decrease.

Previous studies tried to express the loss of metabolic activity using the decrease in metabolic enzyme abundance. Rowland-Yeo et al showed a remaining abundance fraction varying from 0.4 to 0.86 in moderate CKD and from 0.16 to 0.45 in severe CKD, depending on the CYP, compared to healthy volunteers [19]. Yoon et al described a PBPK model for cyclosporine with a mean remaining CYP3A4 abundance ratio of 0.55 and 0.47, respectively, in moderate and severe CKD. Yoshida, Tan et al worked on the effect of renal impairment on CYP mediated clearance, using total and unbound clearance ratios of probe drugs for the 5 major CYP450 [68, 69]. Their results are consistent with our work, as both found a minor decrease in CYP2C19 activity and a 50% decrease in CYP1A2 activity in the case of severe CKD.

In contrast to a full PBPK approach, which involves a complex model to describe the pharmacokinetics of a single drug in renal impairment (Ghoneim et al [70] or Zhou et al [71]), the IMSM approach uses simplified PBPK equations with some assumptions to reduce complexity.

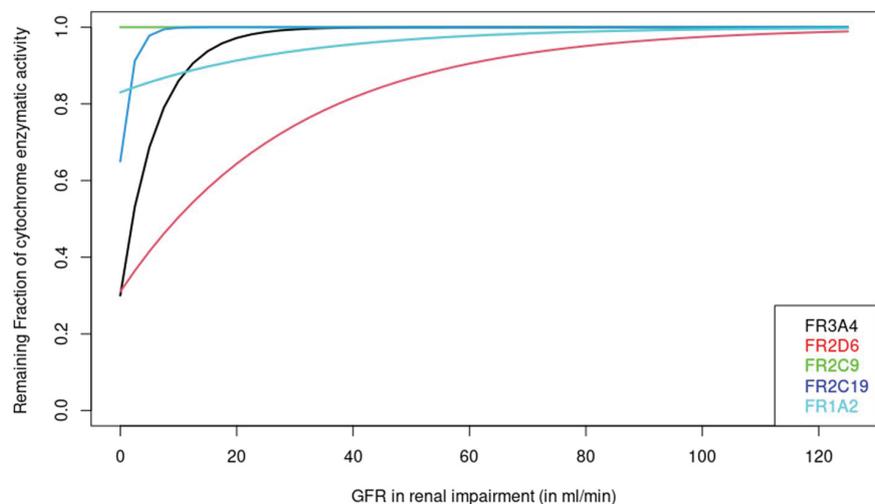
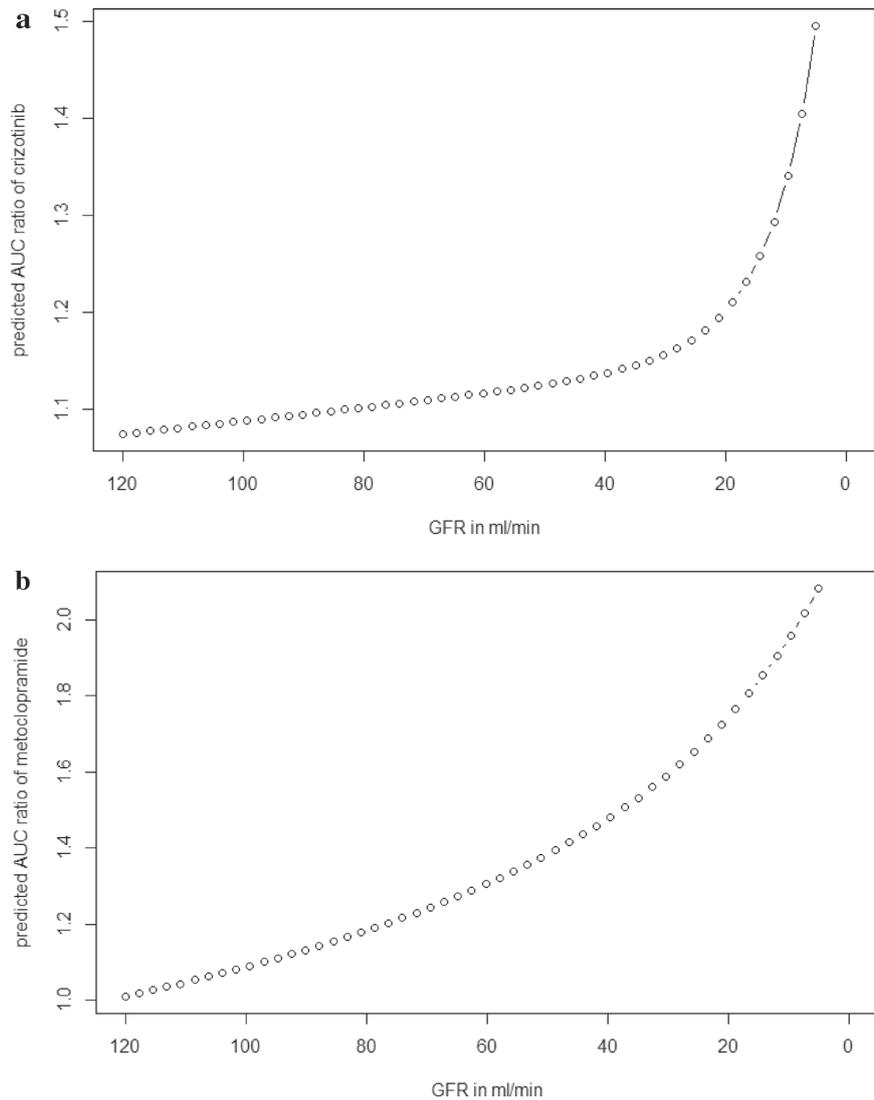
Fig. 1 Remaining activity of cytochromes according to GFR values. GFR glomerular filtration rate

Fig. 2 a, b Modification of AUC ratio of crizotinib and metoclopramide respectively, according to glomerular filtration rate (GFR) in mL/min. AUC area under the concentration time curve, GFR glomerular filtration rate



The first assumption is that the protein-bound fraction of drugs is close to the albumin-bound fraction. Thus, alpha-1 acid glycoprotein bound was neglected. As the amount of drug bound to this protein is low compared to that bound to albumin for most drugs and the variation of binding to alpha-1 acid glycoprotein in the event of renal insufficiency is low [72], this assumption is deemed acceptable. Therefore, we fixed the alpha-1 acid glycoprotein variation to 0 for drugs mainly bound to this protein.

The second assumption is that hepatic clearance can be approximated with metabolic clearance. Total clearance (CL_{tot}) was considered to be the sum of metabolic and non-metabolic clearance. Metabolic clearance is the sum of intrinsic clearance mediated by cytochromes (CL_{CYP}) plus other enzyme activity (CL_{nonCYP}), represented here by the term $[(1-\sum CR_j) \times CL_i]$, and non-metabolic clearance was

approximated by renal clearance (CL_{renal}). We are aware that, for drugs mainly eliminated by renal pathway, our approach may be less relevant as we did not clearly include reabsorption or excretion processes in our equations. In other words, tubular reabsorption and secretion are assumed to decay in the same proportion as GFR. This is the usual assumption made in simple models for adjusting drug-dosing rate in case of renal impairment. A third assumption is the linearity of drug pharmacokinetics, including drug binding. This assumption may be inappropriate for non-linear kinetic drugs such as tacrolimus due to saturable binding to red blood cells. For these drugs, our approach may be inaccurate. However, for drugs with narrow safety margins such as tacrolimus, therapeutic drug monitoring is recommended to optimise the dose regimen, so that the inaccuracy of model predictions is less detrimental.

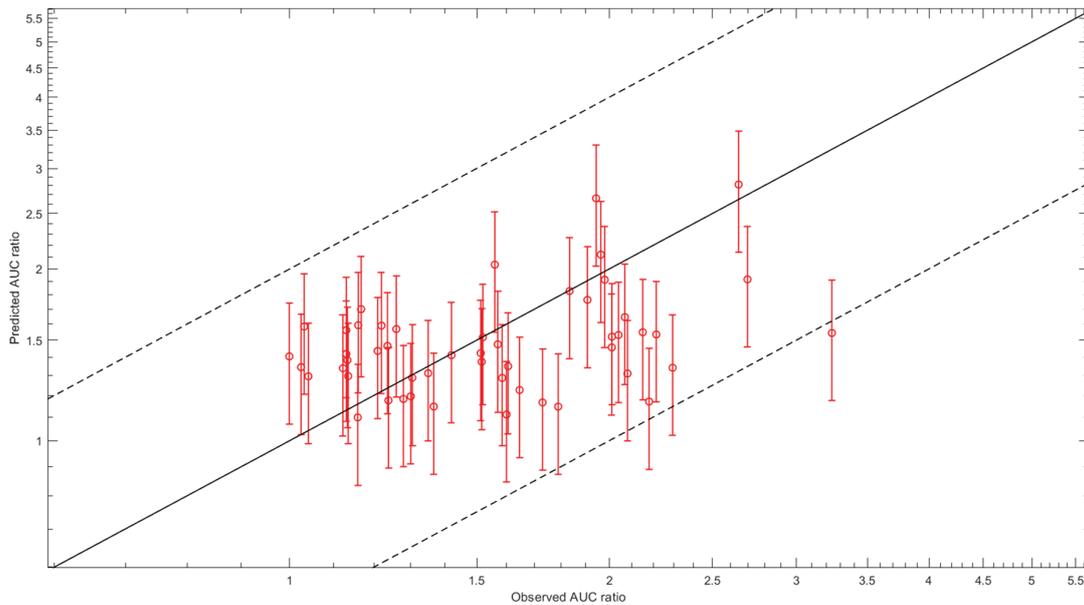


Fig. 3 Predicted versus observed AUC ratios. The solid line represents the identity line, dashed lines stand for 0.5- and 2-fold identity line. Results are represented as median and 95% confidence interval. *AUC* area under the concentration time curve

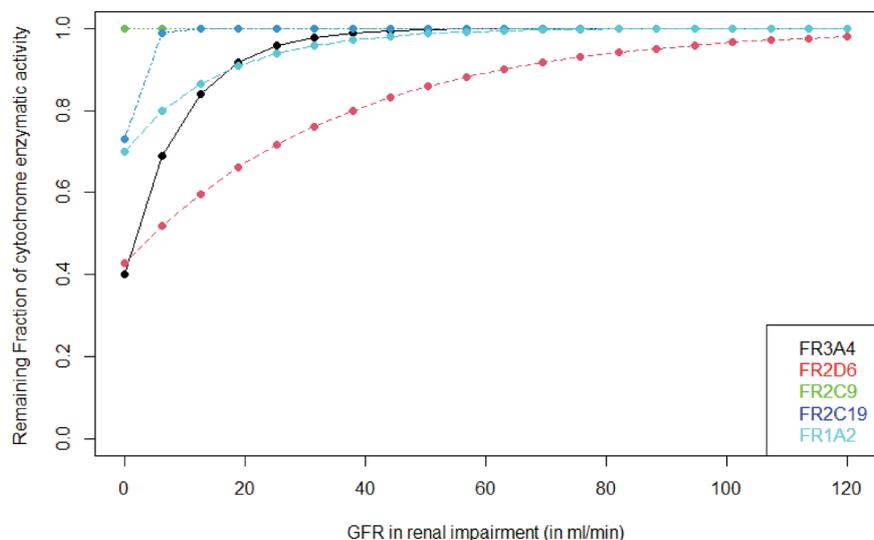
Table 3 Parameters values after 5-fold cross-validation, given as median \pm standard error [min–max]

Cytochrome	FR ₀	Alpha (mL/min)
CYP450 3A4	0.4 \pm 0.004 [0.4–0.645]	6.62 \pm 0.22 [3.15–25]
CYP450 2D6	0.43 \pm 0.001 [0.4–0.672]	25 \pm 0.004 [25–25]
CYP450 2C9	1 \pm 0.005 [0.898–1]	Not estimated
CYP450 2C19	0.73 \pm 0.004 [0.704–1]	1.38 \pm 0.228 [1.25–20.4]
CYP450 1A2	0.7 \pm 0.002 [0.419–0.707]	11.04 \pm 0.020 [10.18–23.56]

FR₀ remaining fraction of cytochrome activity, when glomerular filtration rate = 0

CYP450 cytochrome P450

Fig. 4 Remaining fraction of enzyme activity after cross validation. *GFR* glomerular filtration rate



This study has some limitations that need to be discussed. First, due to the paucity of data, only a limited number of drugs were considered in the modelling part of this piece of work. A large number of the pharmacokinetic studies carried out in CKD patients were performed with a single administration procedure whereas repeated administrations would have been desirable to assess drug accumulation in CKD patients and possible non-linear kinetic processes [73, 74]. Second, for drugs with the same contribution ratios of CYP to total clearance, one would expect to observe similar AUC variability for the same variation of GFR. However, we found some discordant results for

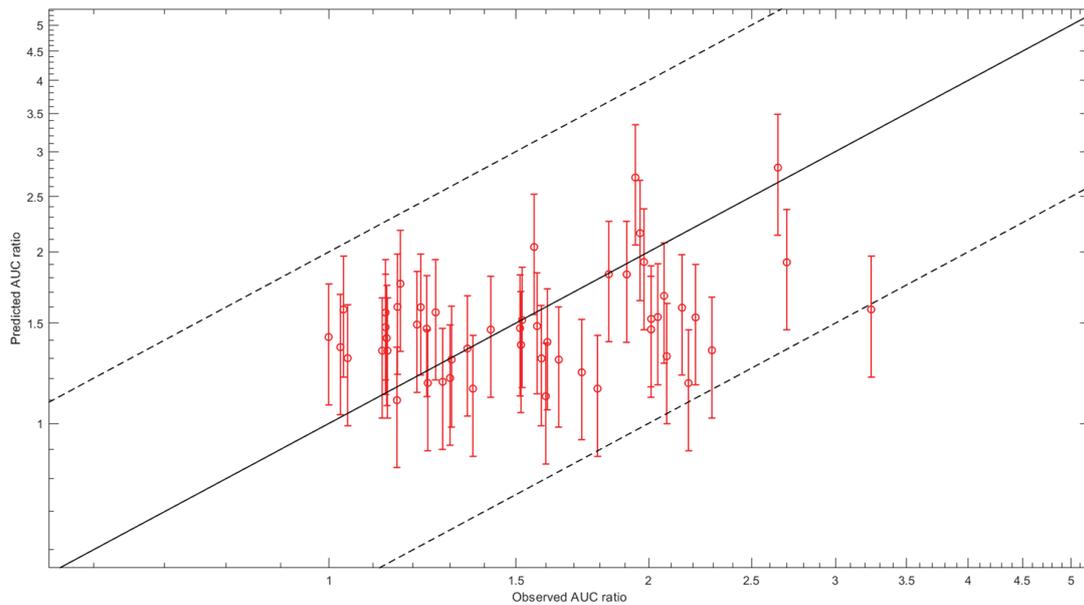


Fig. 5 Predicted versus observed AUC ratios after cross validation. The solid line represents the identity line, dashed lines stand for 0.5- and 2-fold identity line. Results are represented with an imprecision error bar plot. *AUC* area under the concentration time curve, R_{AUC} AUC ratio

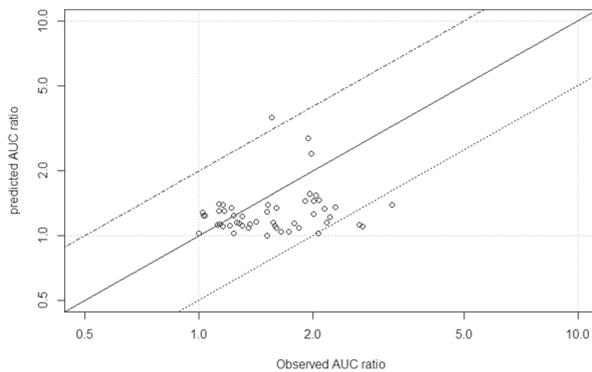


Fig. 6 Predicted versus observed AUC ratios with reduced model; the solid line represents the identity line; dashed lines stand for 0.5- and 2-fold identity line. *AUC* area under the concentration time curve

drugs metabolised by the same pathway. For example, maraviroc and ivabradine are metabolised, respectively, at 82% and 86% by CYP450 3A4; however, the AUC ratio in severe renal impaired patients varies from 3.24 in maraviroc cases to 1.51 for ivabradine [48, 51]. We are aware that non-metabolic clearance could be altered differently for these two drugs in CKD patients, whereas the model built cannot consider this variability. Specifically, maraviroc is a substrate for OATP1B1 [75], whose influx activity is reportedly decreased by 35% in severe CKD, according to mechanistic PBPK modelling by Bergman in 2019 [22]. This variation may explain some of the variability, but

major differences remain. Those differences may in part be explained by the small sample sizes of most studies (only 2 studies had a sample size greater than 10 patients), leading to uncertainty in the estimation of AUC and clearance in these studies. Third, as information on CYP polymorphism was missing in all the included studies, this factor was not included in the equations of the model despite a great potential influence on CYP activity and drug AUC. It is noteworthy that the IMSM approach could handle genetic polymorphism, as published previously [25, 27]. Finally, some parameters of the model were fixed, based on literature value (haematocrit and albumin in CKD), as these variables were not reported in most of the included studies. A sensitivity analysis was undertaken to measure the effect of a change in these initial values on the estimation of the parameters of the model, and no major changes were observed in estimation of FR_0 or α .

Even if the predictions made with the built model respect the previously determined acceptability interval of 0.5- to 2-fold accuracy, a significant part of the variability is not captured by the model. These results can be partly explained by the low quality of the data available in the literature, and probably partly related to the simplifications made to build this model. Furthermore, most of the published studies in CKD were undertaken in patients with a GFR between 20 and 60 mL/min. As a consequence, our model is not parametrised for the pathophysiological changes induced in pre-dialysis end-stage renal failure or for patients undergoing

Table 4 Results of the sensitivity analysis on parameters values, given as median \pm standard error

	80% of initial value for H^{CKD} and FR_{alb} parameters		125% of initial value for H^{CKD} and FR_{alb} parameters	
	FR_0	Alpha	FR_0	Alpha
CYP450 3A4	0.3000 \pm 0.0001	6.6500 \pm 0.0001	0.4100 \pm 0.001	4.0000 \pm 0.008
CYP450 2D6	0.3702 \pm 0.003	20.0001 \pm 0.197	0.4400 \pm 0.005	20.0000 \pm 0.09
CYP450 2C9	1.0000 \pm 0.003	15.2813 \pm 0.054	1.0000 \pm 0.01	16.0501 \pm 0.22
CYP450 2C19	0.6701 \pm 0.0004	1.1998 \pm 0.0029	0.6704 \pm 0.0005	1.1879 \pm 0.005
CYP450 1A2	0.6000 \pm 0.0001	11.0400 \pm 0.001	0.6000 \pm 0.003	11.0399 \pm 0.034

H^{CKD} remaining haematocrit in CKD patients, FR_{alb} remaining albuminaemia fraction in CKD patients, FR_0 remaining fraction of cytochrome activity, when glomerular filtration rate = 0 CKD chronic kidney disease, CYP450 cytochrome P450

extra-renal treatment, and estimations outside the 20–60 mL/min GFR range must be used with caution. As a result, and because of the limitations mentioned above, the use of this model to estimate the variability in drug exposure in CKD patients may not be precise enough to be used to define dosage regimens for drugs with narrow therapeutic range.

6 Conclusion

Chronic kidney disease does not only affect renal elimination of drugs but can also reduce metabolic clearance, altering the CYP activity by multiple mechanisms. Modelling this process makes it possible to anticipate changes in clearance and drug exposure in CKD patients. Our approach was able to describe this phenomenon in an acceptable manner and has the advantage of greater simplicity than approaches based on PBPK modelling. Nevertheless, a significant part of the variability remains unexplained by the model, probably related in part to the low quality of the data available for some of the drugs.

One perspective could be to integrate sources of variability not currently accounted for in the model, such as genetic polymorphisms. Another development would be to improve the modelling of the changes in renal clearance in CKD patients, considering secretion and reabsorption processes, to be able to extend the model to drugs for which renal clearance is an important elimination pathway.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01205-3>.

Acknowledgements We thank Gaëlle Simeon for her proofreading and corrections as well as Dr M. Ducher and Dr A. Rodallec for their comments throughout this work.

Declarations

Funding This study was not supported by any private or sponsor funds. This work was performed as part of our routine activities that are supported by Hospices Civils de Lyon and Université Lyon 1.

Conflicts of Interest/Competing Interests V.T., L.B., M.T., and S.G. have contributed to the DDI-Predictor website, which is a free Web tool, without any profit for the authors. The authors have no conflicts of interest that are relevant to the content of this study.

Ethics Approval Not applicable

Consent to Participate Not applicable

Consent for Publication Not applicable

Availability of Data and Material The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Code Availability The code generated during the current study is available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' Contributions All authors contributed to the study conception and design. Data collection and analysis were performed by Vianney Tuloup and Laurent Bourguignon. The first draft was written by Vianney Tuloup and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395:709–33.
2. Meier P, Saudan P, Burnier M, Martin PY. Comorbidité et facteurs de risque cardiovasculaire liés à l'insuffisance rénale chronique. *Médecine Hygiène*. 2003;61:441–50.
3. Santos-Díaz G, Pérez-Pico AM, Suárez-Santisteban MÁ, García-Bernalt V, Mayordomo R, Dorado P. Prevalence of potential drug-drug interaction risk among chronic kidney disease patients in a Spanish hospital. *Pharmaceutics*. 2020;12:713.
4. Marquito AB, da Fernandes NMS, Colugnati FAB, de Paula RB, Marquito AB, da Fernandes NMS, et al. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. *Braz J Nephrol*. 2014;36:26–34.
5. Rama M, Viswanathan G, Acharya LD, Attur RP, Reddy PN, Raghavan SV. Assessment of drug-drug interactions among renal failure patients of nephrology ward in a south Indian tertiary care hospital. *Indian J Pharm Sci*. 2012;74:63.

6. Reidenberg MM. The biotransformation of drugs in renal failure. *Am J Med.* 1977;62:482–5.
7. Mallikaarjun S, Shoaf SE, Boulton DW, Bramer SL. Effects of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of aripiprazole. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:533–42.
8. Bauman JW, Antal JM, Adams LM, Johnson BM, Murray SC, Peng B, et al. Effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of casopitant, a NK-1 receptor antagonist. *Invest New Drugs.* 2012;30:662–71.
9. Muirhead GJ, Wilner K, Colburn W, Haug-Pihale G, Rouviex B. The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:21S–30S.
10. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1258–70.
11. Yeung CK, Shen DD, Thummel KE, Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney Int.* 2014;85:522–8.
12. Barnes KJ, Rowland A, Polasek TM, Miners JO. Inhibition of human drug-metabolising cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in vitro by uremic toxins. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1097–106.
13. Velenosi TJ, Feere DA, Sohi G, Hardy DB, Urquhart BL. Decreased nuclear receptor activity and epigenetic modulation associates with down-regulation of hepatic drug-metabolizing enzymes in chronic kidney disease. *FASEB J.* 2014;28:5388–97.
14. Tsujimoto M, Sugimoto S, Nagatomo M, Furukubo T, Izumi S, Yamakawa T, et al. Possibility of decrease in CYP1A2 function in patients with end-stage renal disease. *Ther Apher Dial.* 2014;18:174–80.
15. Matsuo K, Yamamoto S, Wakamatsu T, Takahashi Y, Kawamura K, Kaneko Y, et al. Increased proinflammatory cytokine production and decreased cholesterol efflux due to downregulation of ABCG1 in macrophages exposed to indoxyl sulfate. *Toxins.* 2015;7:3155–66.
16. Gu X, Ke S, Liu D, Sheng T, Thomas PE, Rabson AB, et al. Role of NF- κ B in Regulation of PXR-mediated gene expression A mechanism for the suppression of cytochrome P-450 3A4 BY proinflammatory agents. *J Biol Chem.* 2006;281:17882–9.
17. Watanabe H, Sugimoto R, Ikegami K, Enoki Y, Imafuku T, Fujimura R, et al. Parathyroid hormone contributes to the down-regulation of cytochrome P450 3A through the cAMP/P13K/PKC/PKA/NF- κ B signaling pathway in secondary hyperparathyroidism. *Biochem Pharmacol.* 2017;145:192–201.
18. Dreisbach AW, Lertora JLL. The effect of chronic renal failure on hepatic drug metabolism and drug disposition. *Semin Dial.* 2003;16:45–50.
19. Rowland-Yeo K, Aarabi M, Jamei M, Rostami-Hodjegan A. Modeling and predicting drug pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4:261–74.
20. Yoon S, Yi S, Rhee S, Lee HA, Kim Y, Yu K-S, et al. Development of a physiologically-based pharmacokinetic model for cyclosporine in Asian children with renal impairment. *Transl Clin Pharmacol.* 2019;27:107–14.
21. Lu C, Suri A, Shyu WC, Prakash S. Assessment of cytochrome P450-mediated drug–drug interaction potential of orteronel and exposure changes in patients with renal impairment using physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation. *Biopharm Drug Dispos.* 2014;35:543–52.
22. Bergman A, Bi Y, Mathialagan S, Litchfield J, Kazierad DJ, Pfefferkorn JA, et al. Effect of hepatic organic anion-transporting polypeptide 1B INHIBITION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE ON THE PHARMACOKINETICS OF A LIVER-TARGETED GLUCOKINASE ACTIVATOR: A MODEL-BASED EVALUATION. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106:792–802.
23. Steelandt J, Jean-Bart E, Goutelle S, Tod M. A prediction model of drug exposure in cirrhotic patients according to Child-Pugh classification. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54:1245–58.
24. Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 Induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:669–80.
25. Tod M, Goutelle S, Clavel-Grabit F, Nicolas G, Charpiat B. Quantitative prediction of cytochrome P450 (CYP) 2D6-mediated drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:519–30.
26. Gabriel L, Tod M, Goutelle S. Quantitative prediction of drug interactions caused by CYP1A2 inhibitors and inducers. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55:977–90.
27. Goutelle S, Bourguignon L, Bleyzac N, Berry J, Clavel-Grabit F, Tod M, et al. In vivo quantitative prediction of the effect of gene polymorphisms and drug interactions on drug exposure for CYP2C19 substrates. *AAPS J.* 2013;15:415–26.
28. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67:2089–100.
29. Rowland M, Matin SB. Kinetics of drug–drug interactions. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1973;1:553–67.
30. Nakazawa R, Kaneko M, Hoshi H, Kim T, Nakamura M, Azuma N, et al. Liver blood flow in chronic hemodialysis patients. *Nephron.* 1996;73:396–402.
31. Quantitative prediction of drug drug interactions-DDI-Predictor Academic version [Internet]. 2020. <https://www.ddi-predictor.org/>. Accessed 16 Dec 2020.
32. Hsu C-Y, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int.* 2001;59:725–31.
33. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55:1899–911.
34. Aparicio M, Chauveau P, Pr cigout VD, Bouchet J-L, Lasseur C, Combe C. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:708–16.
35. Rein - Analyse d'ordonnance [Internet]. SiteGPR. <http://sitegpr.com/fr/rein/analyse-dordonnance/>. Accessed 12 Feb 2021.
36. DrugBank | Pharmaceutical Knowledge Base | API Integrations [Internet]. <https://www.drugbank.com/>. Accessed 7 Jan 2021.
37. Abbas R, Hsyu P-H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of bosutinib. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55:1191–204.
38. Barbhuiya RH, Shukla UA, Pfeffer M, Pittman KA, Shrotriya R, Laroudie C, et al. Disposition kinetics of buspirone in patients with renal or hepatic impairment after administration of single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46:41–7.
39. Caccia S, Vigano GL, Mingardi G, Garattini S, Gammans RE, Placchi M, et al. Clinical pharmacokinetics of oral buspirone in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet.* 1988;14:171–7.
40. Wason S, Mount D, Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig.* 2014;34:845–55.
41. Tan W, Yamazaki S, Johnson TR, Wang R, O'Gorman MT, Kirkovsky L, et al. Effects of renal function on crizotinib pharmacokinetics: dose recommendations for patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Clin Drug Investig.* 2017;37:363–73.
42. Nichols AL, Richards LS, Behrle JA, Posener JA, McGrory SB, Paul J. The pharmacokinetics and safety of desvenlafaxine in subjects with chronic renal impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49:3–13.

43. Ravis WR, Reid S, Sica DA, Tolbert DS. Pharmacokinetics of eplerenone after single and multiple dosing in subjects with and without renal impairment. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:810–21.
44. Dunselman P, Edgar B, Scaf A, Kuntze C, Wesseling H. Pharmacokinetics of felodipine after intravenous and chronic oral administration in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;28:45–52.
45. Larsson R, Karlberg BE, Gelin A, Åberg J, Regårdh C-G. Acute and steady-state pharmacokinetics and antihypertensive effects of felodipine in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol*. 1990;30:1020–30.
46. Appel-Dingemans S, Smith T, Merz M. Pharmacokinetics of fluvastatin in subjects with renal impairment and nephrotic syndrome. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:312–8.
47. Sica DA, Marino MR, Hammett JL, Ferreira I, Gehr TWB, Ford NF. The pharmacokinetics of irbesartan in renal failure and maintenance hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62:610–8.
48. US Food and Drug Administration. Corlanor (Ivabradine) Drug Approval and database [Internet]. 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206143orig1s000toc.cfm. Accessed 15 Oct 2022.
49. Delhotal-Landes B, Flouvat B, Duchier J, Molinie P, Dellatolas F, Lemaire M. Pharmacokinetics of lansoprazole in patients with renal or liver disease of varying severity. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;45:367–71.
50. US Food and Drug Administration. Lurasidone (Latuda) Drug Approval and Database [Internet]. 2010. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=200603>. Accessed 15 Oct 2010.
51. Vourvahis M, Fang J, Checchio T, Milton A, Weatherley B, McFadyen L, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of maraviroc in HIV-negative subjects with impaired renal function. *HIV Clin Trials*. 2013;14:99–109.
52. Bateman DN, Gokal R, Dodd TRP, Blain PG. The pharmacokinetics of single doses of metoclopramide in renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;19:437–41.
53. Jordö L, Attman PO, Aurell M, Johansson L, Johnsson G, Regårdh C-G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of metoprolol in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet*. 1980;5:169–80.
54. Bui K, She F, Sostek M. The effects of renal impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of naloxegol. *J Clin Pharmacol*. 2014;54:1375–82.
55. Neves DV, Lanchote VL, Neto MM, da Costa JAC, Vieira CP, Coelho EB. Influence of chronic kidney disease and haemodialysis treatment on pharmacokinetics of nebivolol enantiomers. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:83–91.
56. Kleinbloesem CH, van Brummelen P, van Harten J, Danhof M, Breimer DD. Nifedipine: influence of renal function on pharmacokinetic/hemodynamic relationship. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37:563–74.
57. Sayama H, Takubo H, Komura H, Kogayu M, Iwaki M. Application of a physiologically based pharmacokinetic model informed by a top-down approach for the prediction of pharmacokinetics in chronic kidney disease patients. *AAPS J*. 2014;16:1018–28.
58. Doyle GD, Laher M, Kelly JG, Byrne MM, Clarkson A, Zussman BD. The pharmacokinetics of paroxetine in renal impairment. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80:89–90.
59. Thyrum PT, James Wong Y, Yeh C. Single-dose pharmacokinetics of quetiapine in subjects with renal or hepatic impairment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;24:521–33.
60. Snoeck E, Van Peer A, Mannens G, Woestenborghs R, Heykants J, Sack M, et al. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology*. 1995;122:223–9.
61. Gardin A, Dodman A, Kalluri S, Neelakantham S, Tan X, Legangneux E, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of siponimod (BAF312) in subjects with severe renal impairment: A single-dose, open-label, parallel-group study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017;55:54–65.
62. Torres R, Kramer WG, Baroldi P. Pharmacokinetics of the dual melatonin receptor agonist tasimelteon in subjects with hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:525–33.
63. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol*. 2012;52:1388–98.
64. Shoaf SE, Bricmont P, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tolvaptan in patients with varying degrees of renal function. *Kidney Int*. 2014;85:953–61.
65. US Food and Drug Administration. Vardenafil (Levitra) Drug Approval and Database [Internet]. 2003. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-400_Levitra.cfm. Accessed 15 Oct 2022.
66. Troy SM, Schultz RW, Parker VD, Chiang ST, Blum RA. The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;56:14–21.
67. Boinpally R, Alcorn H, Adams MH, Longstreth J, Edwards J. Pharmacokinetics of vilazodone in patients with mild or moderate renal impairment. *Clin Drug Investig*. 2013;33:199–206.
68. Yoshida K, Sun B, Zhang L, Zhao P, Abernethy DR, Nolin TD, et al. Systematic and quantitative assessment of the effect of chronic kidney disease on CYP2D6 and CYP3A4/5. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100:75–87.
69. Tan M-L, Yoshida K, Zhao P, Zhang L, Nolin TD, Piquette-Miller M, et al. Effect of chronic kidney disease on nonrenal elimination pathways: a systematic assessment of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and OATP. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103:854–67.
70. Ghoneim AM, Mansour SM. The effect of liver and kidney disease on the pharmacokinetics of clozapine and sildenafil: a physiologically based pharmacokinetic modeling. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:1469–79.
71. Zhou J, You X, Ke M, Ye L, Wu W, Huang P, et al. Dosage adjustment for ceftazidime in pediatric patients with renal impairment using physiologically based pharmacokinetic modeling. *J Pharm Sci*. 2021;110:1853–62.
72. Romão Jr JE, Haiashi AR, Elias RM, Luders C, Ferraboli R, Castro MCM, et al. Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006;26:59–66.
73. US Food and Drug Administration. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labelling. 2020.
74. European Medicines Agency. Evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function [Internet]. 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function>. Accessed 15 Oct 2022.
75. Kimoto E, Vourvahis M, Scialis RJ, Eng H, Rodrigues AD, Varma MVS. Mechanistic evaluation of the complex drug-drug interactions of maraviroc: contribution of cytochrome P450 3A, P-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide 1B1. *Drug Metab Dispos*. 2019;47:493–503.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Authors and Affiliations

Vianney Tuloup^{1,2} · Sylvain Goutelle^{1,2,3} · Michel Tod^{1,2,3} · Laurent Bourguignon^{1,2,3} 

✉ Laurent Bourguignon
laurent.bourguignon@chu-lyon.fr

³ Faculté de Pharmacie de Lyon, Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, ISPB, Lyon, France

¹ Service de Pharmacie, Hospices Civils de Lyon, GH Nord, Lyon, France

² Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UMR CNRS 5558, LBBE, Villeurbanne, France

3.5 Discussion

L'insuffisance rénale chronique, dont la prévalence est en constante augmentation dans une population dont l'espérance de vie s'allonge, est une pathologie multifactorielle dont les retentissements sont nombreux, tant au niveau de la symptomatologie clinique que des variations enzymatiques engendrées.

Les altérations biologiques et physico-chimiques entraînées par l'IRC nécessitent une prise en charge multidisciplinaire, et combinant des thérapeutiques non pharmacologiques comme des mesures hygiéno-diététiques et des traitements pharmacologiques. Ces derniers, du fait de la multiplicité des modifications physiopathologique de leur métabolisme et élimination sont à fort risques iatrogènes.

Nous avons par ce travail, modélisé l'effet de l'IRC sur l'élimination des médicaments métabolisés majoritairement par voie hépatique, prenant en compte l'altération de l'élimination rénale et de l'activité métabolique. Pour la première fois, à notre connaissance, un travail de recherche a pu modéliser l'impact de l'IRC en considérant la clairance rénale comme une variable continue et non catégorielle. L'approche catégorielle selon la classification KDIGO permet une simplification du modèle mais ne peut rendre compte de la grande variabilité et hétérogénéité des patients inclus dans les études de pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal. L'approche utilisée dans notre travail par régression non linéaire sous contrainte est plus simple qu'une approche PBPK, et se veut généralisable à l'ensemble des médicaments principalement métabolisés par le cytochrome P450. Pour limiter la complexité du modèle, plusieurs simplifications ont été réalisées : pas de prise en compte de l'impact de l'IRC sur les transporteurs tels que la p-GP, ni des autres voies d'élimination autres que rénale et liée au cytochrome P450.

Le modèle construit et validé par cross-validation prédit correctement les ratios d'AUC en cas d'insuffisance rénale, dans l'intervalle pré-spécifié de 0.5-2 autour de la valeur observée dans la littérature. Cependant, le coefficient de corrélation entre prédictions et observations demeure relativement faible, et nous amène à nous interroger sur la précision et l'application clinique de ce modèle, qui montre une

importante sous-estimation du ratio d'AUC prédit, pour les hautes valeurs de ratio d'AUC observés. Plusieurs éléments peuvent permettre d'expliquer un tel décalage entre les observations publiées et notre prédiction. Le premier d'entre eux provient de la faiblesse de notre jeu de données initial. En effet, la plupart des études publiées comportent peu de sujets pour chaque stade d'insuffisance rénale ($n=7$ pour l'étude de Jordö et al sur le métoprolol par exemple [36]) . Ce faible nombre de sujets inclus entraîne inévitablement une grande imprécision dans la mesure de l'AUC moyenne ou médiane du médicament dans chaque sous-groupe, à l'image de l'étude de Torres et al. sur la pharmacocinétique du tasimelteon [64].

D'autre part, certaines valeurs d'AUC renseignées dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché de l'European Medicines Agency ou de la Food Drug Agency proviennent de données non publiées, et ne peuvent donc être confrontées, dans leur méthodologie ou le nombre de patients prélevés. Ces incertitudes augmentent les risques de données incohérentes lorsque l'on compare les valeurs d'AUC chez les sujets à fonction rénale normale et altérée.

Un point que nous souhaitons également soulever est la méthode de détermination du débit de filtration glomérulaire (DFG) des patients. En effet, là où Jordö et al [36] utilise une des méthodes de référence en absence de clairance de l'inuline, à savoir la mesure de la clairance par dosage du $[51]\text{Cr-EDTA}$ [65] quatre auteurs estiment la clairance de la créatinine par la méthode de Cockcroft et Gault [19] . L'étude d'Ellam T. démontre que cette formule entraîne cependant un résultat divergent par rapport à la mesure du DFG car elle ne prend pas en compte la sécrétion tubulaire de créatinine, sécrétion augmentée dans le cas d'une pathologie rénale [66]. De plus, la formule de Cockcroft et Gault sous-estime le DFG chez les patients âgés, en s'appuyant sur une masse musculaire et un poids dont la pertinence diminue chez la personne âgée, en témoignent les travaux de Carbonnel et al. en 2008 sur la comparaison de 4 formules d'évaluation de la fonction rénale en gériatrie [67]. La combinatoire de ces variations potentielles peut donc entraîner des écarts importants entre le DFG moyen réel de chaque groupe de patients et celui reporté dans

la littérature, et se répercute sur l'évaluation de notre algorithme.

La plupart des mesures d'AUC (n=23) ont été effectuées à la suite d'une dose unique de traitement. Nous pouvons regretter l'absence d'administrations répétées, qui seraient préférables pour visualiser une potentielle accumulation chez l'insuffisant rénal ou une cinétique non linéaire, ce qui est recommandé par l'European Medicines Agency [68]. De même, deux études issues des dossiers pharmacologiques de la FDA ne comprennent pas la mention du nombre de prises. Nous conserverons cependant ces deux études (concernant l'ivabradine et la lurasidone) en les considérant comme des études en simple dose, les cinétiques étant linéaires au cours du temps pour les deux molécules et leurs métabolites.

Un point que nous n'avons pas retrouvé dans les études citées est la présence ou non de patients présentant un polymorphisme génétique sur les cytochromes d'intérêt. Aucune étude ne mentionnait dans son descriptif de population étudiée le pourcentage de chaque génotype par cytochrome. Il est cependant reconnu que 5.45% de la population caucasienne possède 2 ou plus allèles d'Ultra-métaboliseur sur le CYP450 2D6, par exemple, d'après Ingelman-Sundberg et al. [69]. Les variations d'AUC et de clairance induite par ce polymorphisme sont de taille à pouvoir faire varier la moyenne d'un groupe de patients insuffisants rénaux. En l'absence de ce paramètre, nous considérons que l'ensemble de la population étudiée est de type « extensive metabolizer », dont la cinétique d'élimination est conforme au standard de la population dans le RCP du médicament.

Enfin, une étude des relations entre un biomarqueur de l'IRC (toxine urémique ou interleukines pro-inflammatoires) et un biomarqueur hépatique permettant l'évaluation d'une possible corrélation pourrait être un apport pour notre modèle, au delà de l'expression des cytochromes. Cet aspect n'est cependant pas réalisable du fait du manque de données cliniques ou même *in vitro*. De plus, la nécessité d'un second biomarqueur peut être un frein à l'utilisation du modèle en pratique courante, dans un contexte global de rationalisation des prescriptions d'examen de biologie et une moins bonne faisabilité lors d'un exercice extra-hospitalier, à distance d'un

laboratoire de biologie médicale.

3.6 Conclusion

En conclusion, nous avons pu démontrer la faisabilité d'un modèle IMSM dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique. Il est cependant prématuré de promouvoir son utilisation en pratique courante du fait de la grande variabilité et de la paucité des données cliniques utilisées pour réaliser ce modèle, rendant la modélisation peu précise. Notre modèle pourrait être amélioré en prenant en compte les composés toxiques urémiques, incluant leur concentration en fonction du degré d'atteinte rénale et leur pouvoir inhibiteur, afin d'améliorer la pertinence de la prédiction de la clairance métabolique. Le frein majeur à cette amélioration est l'absence de données relatives à la concentration en diverses toxines urémiques, ainsi que la non-indication à de tels dosages en pratique clinique courante. Améliorer notre prédiction de cette manière reviendrait à contrevenir au principe de parcimonie, et se heurterait à l'impossibilité matérielle d'un trop grand nombre de prélèvements sanguins pour une analyse d'exposition pharmacocinétique en routine clinique. La piste évoquée précédemment dans ce manuscrit d'adjoindre un paramètre hépatique comme le taux de prothrombine, le taux de facteur V ou encore la concentration en Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), reflet de l'activité enzymatique hépatique semble quant à elle plus plausible. Les deux grandes problématiques sont l'absence d'études pharmacocinétiques ayant inclus le dosage de ces variables, mais aussi leur très grande variabilité inter et intra-individuelle, couplée avec une faible sensibilité pour l'impact de l'insuffisance rénale. Ainsi, de nombreux xénobiotiques et/ou pathologies intercurrentes font varier les concentrations en GGT : nous pouvons ici citer l'obésité, une inflammation pancréatique quelque soit son origine, mais aussi l'éthylisme chronique, la prise de barbituriques, d'antihypertenseurs inhibiteurs calciques ou de somnifères. Tous ces facteurs confondants de la variation de concentration en GGT ne permettent pas une analyse fine d'une possible corrélation entre la concentration en enzyme et l'activité cytochromique lorsque l'on observe une baisse du débit de

filtration glomérulaire.

Ainsi, au vu des données de la littérature et des efforts de modélisation des diverses équipes travaillant sur la thématique, il semble licite de proposer dans cette population de patients insuffisants rénaux, pour un médicament à marge thérapeutique étroite, un suivi régulier par dosage et estimation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques. Notre modèle publié et relu par les pairs permet une première indication de la force de l'insuffisance rénale sur le métabolisme d'un médicament particulier, mais ne se substitue pas à un suivi thérapeutique pharmacologique dans le cas d'une instauration d'un médicament à marge thérapeutique étroite ou possédant une cinétique non linéaire.

4 Partie IV : Prédiction quantitative des interactions médicamenteuses entre substrats intraveineux et interacteurs administrés par voie orale

4.1 Contexte de l'étude

Cette étude s'inscrit dans le cadre de l'amélioration de la compréhension et de la prise en charge des interactions médicamenteuses. Bien que l'administration par voie orale et intraveineuse d'un médicament permettent toutes deux d'obtenir l'effet thérapeutique escompté, les différences de comportement pharmacocinétique peuvent entraîner des divergences significatives dans les résultats cliniques, en particulier si l'on tient compte des interactions médicamenteuses et de leur potentiel d'effet. La biodisponibilité, le délai d'action pharmacodynamique et la clairance des médicaments administrés par ces voies peuvent différer considérablement, ce qui entraîne des profils pharmacocinétiques différents et des divergences subséquentes dans les potentielles interactions médicamenteuses. Cependant la majeure partie des études d'interactions pharmacocinétiques sont réalisées à l'aide d'une administration orale, bien que certaines molécules disposent d'une présentation orale et injectable sur le marché. Les raisons de cette polarisation vers la forme orale sont nombreuses. Tout d'abord, l'administration orale est la voie d'administration de médicaments la plus courante dans la pratique clinique. Il est donc important de comprendre les risques d'interactions médicamenteuses pouvant survenir par cette voie. Deuxièmement, l'administration orale donne lieu à un profil pharmacocinétique plus complexe que l'administration intraveineuse. La phase d'absorption induit une variabilité pharmacocinétique supplémentaire, dépendant de variables physico-chimiques ainsi que de la présence d'aliments ou d'autres médicaments dans le tractus gastro-intestinal. En revanche, l'administration intraveineuse donne lieu à un profil pharmacocinétique plus prévisible, car le médicament est délivré directement dans la circulation sanguine.

Troisièmement, l'administration orale peut conduire à la formation de métabolites actifs lors d'un premier passage hépatique, qui peuvent avoir des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différentes de celles de la molécule mère. L'administration intraveineuse contourne ce métabolisme de premier passage, ce qui peut entraîner la formation de métabolites différents, voire l'absence totale de métabolites. De plus, le recrutement de patients dans une étude pharmacocinétique d'interactions est facilité dans le cas d'une forme orale, si l'étude se déroule dans un plan d'administrations répétées. La forme orale permet le retour des patients inclus au domicile, et un passage au centre d'examen moins contraignant que dans le cas d'une injection.

Les modèles pharmacocinétiques d'interactions basés sur des données de la littérature sont donc majoritairement axés sur des administrations *per os* du substrat et de l'interacteur. A notre connaissance, il n'existe pas aujourd'hui de modèle généralisable à tout traitement à élimination hépatique majoritaire prenant en compte la voie intraveineuse comme mode d'administration du substrat. Les travaux publiés dans la littérature sont centrés sur une seule molécule ou une interaction particulière, et relèvent le plus souvent d'une modélisation PKPD.

Cependant, l'administration intraveineuse peut toujours entraîner des interactions médicamenteuses, en particulier si les médicaments sont en concurrence pour les mêmes voies métaboliques ou administrés avec un interacteur intraveineux ou oral. C'est pourquoi nous souhaitons au travers de cette étude proposer un modèle MSM capable de quantifier l'impact d'une interaction médicamenteuse pour les deux voies d'administration principalement usitées, la voie orale et la voie intraveineuse.

4.2 Interactions médicamenteuses et substrat intraveineux : état de l'art

4.2.1 Détermination qualitative et quantitative du métabolisme intestinal

La première référence à une probable localisation intestinale des cytochromes provient de Takesue et al en 1968. Cette étude fut menée sur des cellules de la muqueuse intestinale de lapins, afin d'évaluer la localisation nucléaire ou mitochondriale d'enzymes impliquées dans le métabolisme de certains sucres. Après centrifugation et identification par spectrophotométrie, les auteurs rapportent la présence d'un pigment C-O ressemblant spectralement à une hémoprotéine P450 des microsomes hépatiques. Le dosage de ce pigment dans leurs échantillons permettait d'estimer une concentration intestinale 5 à 10 fois inférieure à celle retrouvée dans les microsomes hépatiques [70].

Watkins et al. en 1987 publient un travail sur cette thématique, comparant les activités enzymatiques cellulaires intestinales chez le rat et l'homme [71]. L'activité enzymatique des cytochromes P450 a été objectivée par la comparaison de l'activité de N-déméthylation de l'erythromycine médiée par les cytochromes P450, en présence et absence d'immunoglobulines IgG anti-P450p. Le pourcentage d'activité N-déméthylase des cellules intestinales tant murines qu'humaines était diminué en présence de ces anticorps. De plus, Watkins et al ont comparé des microsomes humaines issus de ponction hépatique et de vilosité intestinale, afin d'évaluer les concentrations en enzymes et cofacteurs. Les résultats sont présentés sur la figure 15 ci-dessous. Les résultats corroborent l'étude de Takesue sur un facteur 5 entre les concentrations hépatiques et vilositaires.

L'équipe américaine de Paine en 1997 précisa la répartition ubiquitaire mais variable des cytochromes tout au long du trajet intestinal. Des expérimentations sur des muqueuses prélevées chez des donneurs humains sur pièces anatomiques ont été étudiées afin d'évaluer leur activité catalytique en présence d'une probe du CYP450

Table I. Comparison of Human Liver and Intestine Microsomes for Some Parameters of Cytochromes P-450p and HLP

	Jejunum	Liver
13-7-10-Reactive protein (pmol/mg)	70±20	65±20
Erythromycin demethylase activity (nmol/min per mg)	1.12±0.12	0.95±30
CO-binding hemoprotein (pmol/mg)	55±16	350±40

FIGURE 15 – Comparaison des concentrations microsomaux hépatiques et jéjunales chez l'homme, d'après watkins et al, J Clin Invest. 1987

3A4, le midazolam. Ces vingt pièces anatomiques ont été identifiées selon leur lieu de ponction, entre duodenum, jejunum et ileum, et comparée avec des pièces anatomiques hépatiques, certaines provenant du même donneur. La clairance intrinsèque de la muqueuse suit une forte corrélation avec la localisation anatomique, avec un fort gradient de baisse d'efficacité entre le duodenum et le jejunum. Il est important de noter dans cette étude une clairance intrinsèque similaire entre le duodénum et le tissu hépatique, avec respectivement 157 et 200 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ de clairance. Ces résultats démontrent une importante participation du duodénum dans la métabolisation des xénobiotiques, rapportée à la masse du tissu impliqué. Les auteurs rapportent également une grande variation d'activité au niveau duodénal, d'un facteur 30 entre les pièces les plus et moins riches en enzymes. Il réside dans ces variations inter-individuelles intestinales une part importante de la variabilité pharmacocinétique des traitements d'intérêt [72]. Ces résultats furent corroborés par Zangh et al en 1999, qui retrouve un même gradient descendant de concentration microsomal suivant le trajet intestinal, avec une activité enzymatique rapportée au poids du tissu cependant supérieure dans le jéjunum par rapport au duodénum [73]. L'iléum est de nouveau caractérisé comme le tissu le plus faiblement doté en cytochromes, avec une concentration environ 3 fois inférieure à celle du jejunum (0.06 nmol/mg contre 0.18 nmol/mg). L'originalité de l'étude de Zhang repose sur la première caractérisation chez l'homme de plusieurs sous-populations de cytochromes. Le CYP3A4 semble être le plus représenté, alors que la famille des CYP2C ne l'est que faiblement, et le CYP1A1 n'est pas retrouvé sur toutes les pièces anatomiques. De même que dans les

travaux de Paine et al, une grande variation inter-individuelle des concentrations enzymatiques est retrouvée dans les pièces anatomiques, préfigurant la forte variation inter-individuelle d'absorption des traitements étudiés. Ce postulat va de pair avec les études menées par Lin et al, en 2001, qui rapporte que la portion intestinale du métabolisme est la deuxième plus importante après la portion hépatique, avec des clairances totales intrinsèques de 15.8 ml/min au niveau hépatique et 0.21ml/min pour l'intestin grêle, toute portion anatomique confondue [74].

Ces travaux sur la détermination et la quantification des cytochromes ont été poursuivis par diverses équipes courant des années 2000, avec l'affinement des techniques immuno-enzymatiques permettant une description plus fine des compositions microsomales des pièces anatomiques. L'équipe montréalaise de Grangeon et al en 2021 propose un travail de détermination des niveaux d'expression cytochromique *via* l'utilisation de méthodes protéomiques couplées à la spectrométrie de masse [75]. A partir d'échantillons provenant de neuf donneurs humains vivants, les mesures de concentration de sept des plus importants CYP450 ont pu être effectuées dans sept régions anatomiques délimitées, du duodénum à l'ileum. La mesure d'expression de chaque cytochrome rapporté au gramme de protéine est présenté ci-dessous en figure XXX.

De même, les auteurs ont pu comparer entre les localisations anatomiques les expressions comparées, de manière plus précises que permises lors des expériences de Paine et Zhang. Ainsi, contrairement à ces deux équipes qui ne retrouvaient pas d'expression du CYP3A5 et une expression très sporadique de la famille 2C, Grangeon et al comme exposé en figure 16 et 17 retrouve une faible expression de CYP 3A5, d'environ 1% de l'expression totale, et environ 10% de la totalité de l'expression pour la famille des CYP2C. La présence de la sous-famille des CYP1A n'ayant pas été étudiée par l'équipe montréalaise, il est impossible de confronter les résultats des années 90 sur une présence intermittente de cette famille dans la muqueuse du tube digestif.

Les quelques divergences entre les expériences réalisées à 20 ans d'écart peuvent

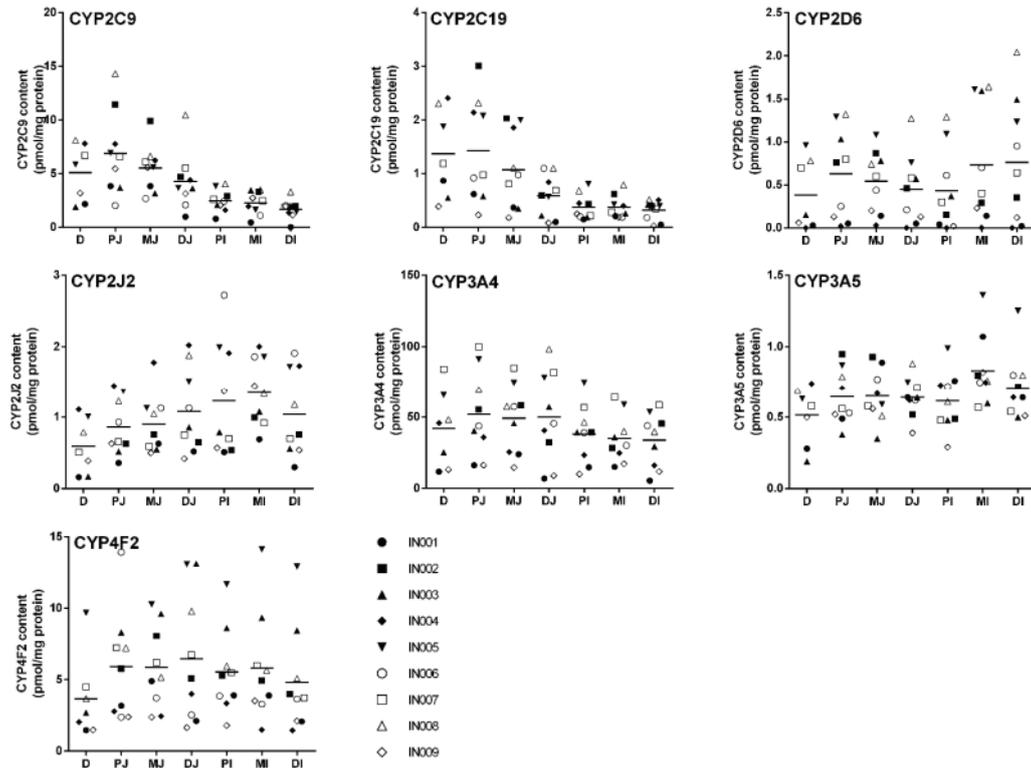


Figure 2. A scatterplot of the 7 CYP450 measured in different sections of the small intestine. Population means are indicated with lines, and each data point represents the mean of three independent digestions performed in duplicate. D, duodenum; PJ, proximal jejunum; MJ, mid-jejunum; DJ, distal jejunum; MI, mid-ileum; DI, distal ileum.

FIGURE 16 – Diagramme de dispersion des expressions de 7 CYP majeurs en fonction de la localisation intestinale, d’après Grangeon et al. *Int.J.Mol.Sci.* 2021

provenir de 3 sources :

- L’utilisation de techniques de révélation des enzymes différentes : Là où Paine et al utilisent des réactions catalytiques et une détermination par Western blot, les techniques actuelles par utilisation de spectromètre de masse permettent d’identifier des protéines présentes en très faible quantité, sous la limite de détection des anciennes méthodes.
- Les pièces anatomiques utilisées : en effet, les cytochromes sont majoritairement exprimés dans les enterocytes matures, sur les extrémités apicales des villosités intestinales. Ainsi, une biopsie superficielle broyée et centrifugée aura une concentration globale enzymatique plus importante qu’une biopsie profonde, contenant plus d’enterocytes immatures. De plus, la concentration en cytochromes varie dans chaque portion intestinale mais n’est pas uniforme au sein du même segment. Ces deux éléments conduisent à une forte variabi-

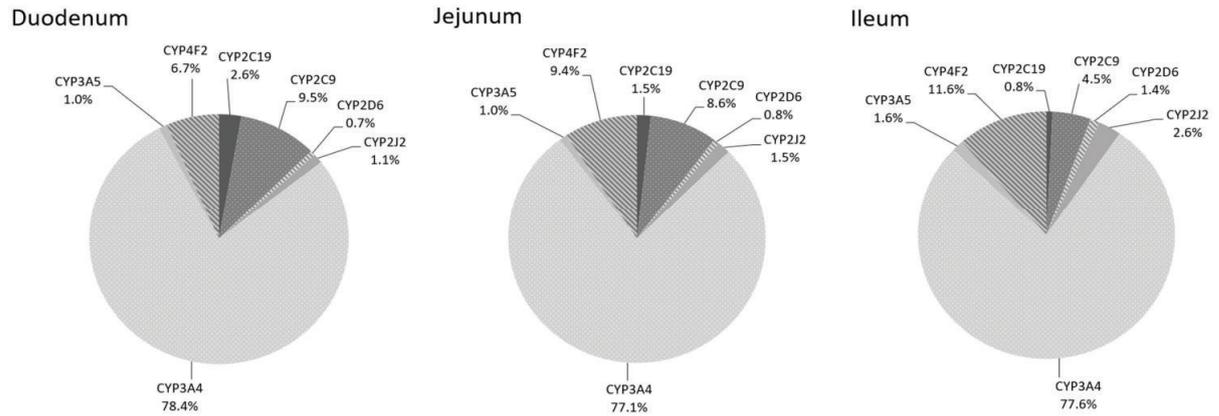


Figure 1. The intestinal pie chart of CYP450 from 9 donors in each intestinal section (duodenum, jejunum and ileum).

FIGURE 17 – Répartition proportionnelle des cytochromes au sein de la muqueuse intestinale, d’après Grangeon et al. *Int.J.Mol.Sci.* 2021

lité inter-études.

- La variabilité inter-individuelle, rapportée dans chacune des études quantitatives : Des variations d’un facteur 2 à 3 dans les concentrations en cytochromes ont été rapportées, selon les différents auteurs. Ces facteurs peuvent être génétiques ou environnementaux, comme en témoigne dès 1981 P ; Smith-Barbaro qui montre une hausse significative de la concentration en CYP450 intestinaux chez des rats nourris par une alimentation riche en acides gras contre une diète pauvre en graisses [76].

Ces diverses études proviennent de populations standard sur le plan digestif. L’impact sur la pharmacocinétique d’une pathologie ou d’une chirurgie gastrique est également reconnu, du fait d’une inflammation conséquentielle à la pathologie ou par une réduction du nombre de cytochromes, comme lors d’une chirurgie bariatrique. La diminution du volume gastrique ainsi que la section d’une partie du duodénum, portion intestinale présentant la plus grande concentration cytochromique nécessite une adaptation de posologie des substrats à fort coefficient d’extraction gastro-intestinal, du fait d’une moindre absorption. Darwich, Rostami-Hodjegan et al l’ont modélisé en 2012 via le logiciel SymCyp [77]. La prise en compte dans un modèle PKPD de cette réduction quantitative des cytochromes intestinaux revient à considérer le temps de transit duodénal et du jejunum proximal comme étant

respectivement égal à 0 et 38% du temps standard. De ce fait, la concentration plasmatique en un substrat d'intérêt fortement métabolisé sera réduite post-chirurgie bariatrique. Les auteurs ont simulé l'impact d'un bypass sur l'absorption du fluconazole, avec des résultats significativement différents lors de la phase d'absorption jéjunale, comme montré en figure 18 ci-dessous.

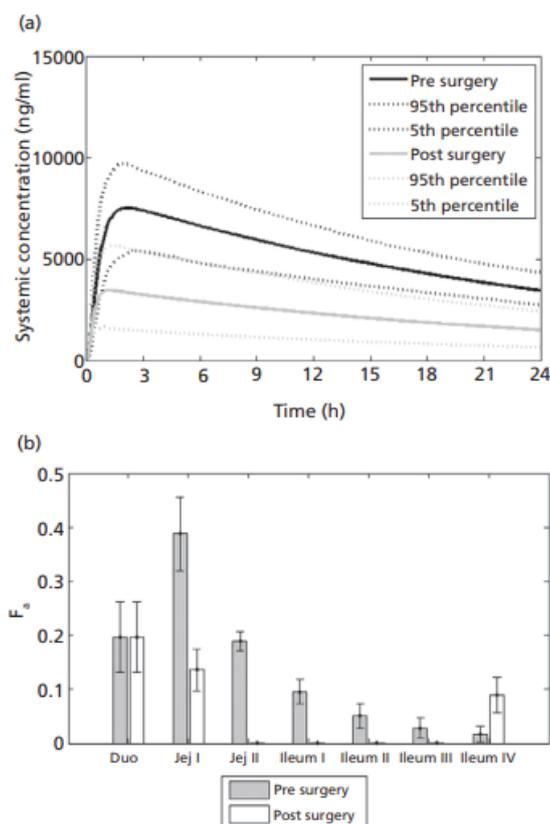


Figure 13 Simulated fluconazole immediate release 400 mg (high therapeutic dose) in morbidly obese ($n = 100$) and post jejunoileal bypass ($n = 100$; small intestinal transit = 0.4 h). (a) Mean, 95th and 5th percentile plasma concentration time profile over 24 h. (b) Mean \pm SD of segmental fraction of dose absorbed along the small intestine (f_a). Duo, duodenum; Jej, jejunum.

FIGURE 18 – Impact de la chirurgie bariatrique sur l'absorption intestinale du fluconazole d'après Darwich et al, J.Pharm.Pharmacol 2012

Bien que ces modèles ne soient pas directement reliés aux interactions médicamenteuses, la simulation de la suppression d'une portion intestinale riche en cytochromes peut être comparée à une inhibition complète du métabolisme pour un substrat à forte extraction intestinale. Au vu de la faible littérature existante sur la variation d'exposition en cas d'interaction gastro-intestinale mais aussi sur les conséquences de la chirurgie bariatrique sur l'exposition aux traitements, la collaboration

des deux domaines pourrait permettre d'élargir le panel des études disponibles et permettre une plus grande fiabilité de la modélisation.

4.2.2 Evaluation et modélisation des interactions pharmacocinétiques intestinales

Même si la présence de cytochromes au niveau intestinal était déjà connue, il faut attendre les années 1990 pour que les premiers travaux sur leur impact en santé humaine soient publiés. Kolars et al en 1991 démontrent que la ciclosporine subit une première phase de métabolisme intestinal en instillant dans le duodénum de la ciclosporine à deux patients au cours d'une greffe hépatique, dans l'intervalle d'explantation - réimplantation [78]. Les auteurs rapportent une forte concentration en métabolites de la ciclosporine au niveau sanguin et une faible concentration en molécule mère, bien que les patients soient en phase an-hépatique. Ces observations soulignent le besoin de nouvelles études sur l'importance du métabolisme intestinal, notamment pour des molécules de faible biodisponibilité. Ces études ont été publiées l'année suivante par Heberts et al. qui étudiaient la cinétique de la ciclosporine IV et per os en présence ou non de rifampicine 600mg. Les auteurs, en partant de l'équation de la biodisponibilité présentée ci-dessous, voulaient estimer la variation de la fraction de dose absorbée depuis l'intestin, notée F_{abs} . [79]

$$F = F_{abs} * F_G * F_H \quad (16)$$

Avec F_{abs} la fraction de dose absorbée depuis la lumière intestinale, F_G la fraction de dose absorbée non métabolisée au niveau de la paroi intestinale et F_H la fraction qui ne subit pas d'effet de premier passage hépatique. La biodisponibilité orale F mesurée de la ciclosporine seule était de 27% tandis que la fraction F_H était de 77%. Après adjonction de rifampicine pendant une semaine avant les premiers prélèvements, la biodisponibilité orale était de 10%, soit une baisse de 59%, tandis que la fraction F_H diminue à 68%, soit une baisse de 12%. Cette même étude suppose que l'induction enzymatique au niveau gastro-intestinal aurait un impact sur la clai-

rance totale supérieur à l'induction exercée au niveau hépatique, ce qui est retrouvé et confirmé pour de nombreuses autres molécules. Fromm et al notamment confirmeront en 1996 cette affirmation en étudiant conjointement l'exposition intraveineuse et orale au RS-verapamil en présence ou non de rifampicine [80]. L'induction du métabolisme du S-verapamil par la rifampicine 600mg/j diminue la biodisponibilité d'un facteur 25 ± 11 , passant d'une $F = 15.6$ à $F = 0.7$ en présence de rifampicine, signant l'importance du métabolisme gastro-intestinal dans la clairance totale. De plus, tandis que la clairance totale du S-verapamil par voie intraveineuse était augmentée d'un facteur 1.3, la clairance pour une administration par voie orale était augmentée d'un facteur 32. Ce rapport montre également l'impact prépondérant du métabolisme extra-hépatique dans la clairance totale d'un médicament. Ces résultats corroborent l'absence d'effets cliniques observés en cas d'administration IV de midazolam et la prise orale d'érythromycine à visée prokinétique, tandis que l'effet clinique du midazolam est augmenté s'il est pris par voie orale dans le même temps que l'érythromycine.

Galetin et al en 2007 proposaient un modèle d'interaction pharmacocinétique au niveau gastro-intestinal centré sur l'évaluation du rapport F'_G/F_G contre le rapport F'_H/F_H à partir de données de la littérature [81]. Du fait de la complexité et des questions éthiques à évaluer la mesure directe de la fraction F_G , le nombre d'études disponibles est fortement limité, chez des patients greffés en phase anhépatique. Les résultats montrent que l'interaction prédomine pour les molécules évaluées au niveau intestinal, avec un rapport F'_G/F_G variant entre +15 et + 50%, contre une augmentation de 0.2 à 28% pour le ratio F'_H/F_H . Le potentiel d'interaction au niveau intestinal est donc à prendre en compte, en évaluant le potentiel d'inhibition ou d'induction de l'interacteur, mais également le pourcentage d'extraction intestinale du substrat. En effet, pour une extraction intestinale supérieure à 80%, ce qui résulte d'une interaction avec des protéines d'efflux ou d'un fort métabolisme, l'impact d'une interaction sur la fraction F_G sera plus importante que pour un substrat à faible extraction hépatique, où l'inhibition complète des cytochromes intestinaux n'aura

pas de répercussion pharmacocinétique majeure.

En 2013, Frechen et collègues ont publié un modèle de pharmacocinétique de population sur une base physiologique d'inhibition du CYP3A4 par le voriconazole. La particularité de ce modèle est d'apporter un facteur dynamique via l'étude sur plusieurs jours de l'inhibition, sur une administration parentérale ou per os de midazolam [82]. L'activité des CYP450 3A4 a été modélisée au niveau gastrique et intestinal. Les résultats sont présentés dans la figure XXX ci-dessous. L'impact du voriconazole sur l'activité enzymatique est sensiblement différente selon la localisation anatomique, comme déjà théorisé depuis les études animales, mais la modélisation du pourcentage d'inhibition comparé, de manière dynamique est une nouveauté. La portion intestinale des CYP450 3A4 est plus fortement inhibée, jusqu'à 10% de sa valeur initiale, tandis que les CYP450 3A4 hépatiques conservent environ 80% de leur activité, soit le double en valeur relative. Ces résultats confirment les études précédemment publiées sur l'impact du coefficient d'extraction intestinal et sur le rôle prépondérant du métabolisme intestinal dans l'exposition sanguine au substrat. Ces résultats ont été répliqués par Li et al en 2023, proposant un modèle semi-PBPK également basé sur la pharmacocinétique de population du tacrolimus en post-greffe hépatique. L'impact de l'interaction sur le métabolisme hépatique est estimé moindre que dans les travaux de Frechen présentés en figure 19, avec une baisse de 50% d'activité du CYP4503A4 en moyenne, avec les mêmes posologies de voriconazole que dans la première étude [83]. Une des pistes envisagées est la proximité de la greffe avec un état inflammatoire élevé, qui diminuerait déjà le métabolisme hépatique et ne permettant pas un impact aussi élevé de l'interaction que chez des patients avec une fonction hépatique physiologique.

Fig. 6 Effect of multiple oral dose voriconazole on hepatic and intestinal CYP3A activity. Change of relative hepatic (*solid line*) and intestinal (*dashed line*) CYP3A activity over time after multiple oral dose voriconazole. *Dotted line* voriconazole plasma concentration. *Arrows* indicate dosing events of oral voriconazole

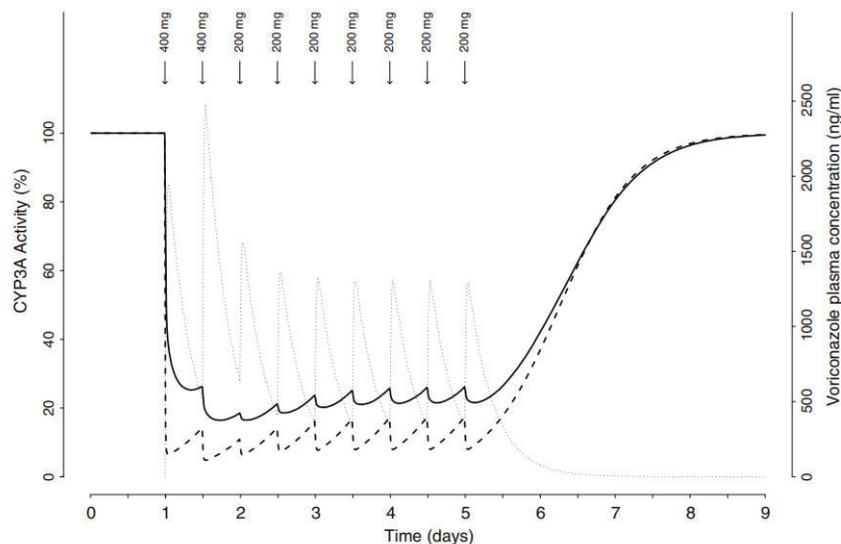


FIGURE 19 – Variation d'activité des CYP450 3A4 selon l'administration de voriconazole, d'après Frechen et al, Clin.Pharmacokinet. 2013

Ainsi, nous avons pu dans cette revue de l'art, présenter les aspects de la recherche et les connaissances sur le métabolisme gastro-intestinal, ses applications et la modélisation des interactions déjà publiées. Il est important de souligner la grande prépondérance des modèles PBPK dans la littérature humaine, a contrario des modèles MSM. Ces modèles PBPK répondent à une situation clinique précise dans des populations particuliers (patients greffés, en post-chirurgie bariatrique...) mais ne permettent pas une généralisation à l'ensemble de la population traitée sans comorbidités lourdes péri-hospitalières. De plus, la littérature sur les rapports d'exposition entre administration parentérale et per os est encore faible, avec peu d'études de grande puissance et beaucoup de faibles effectifs, ce qui entraîne une forte variabilité inter-études et une moindre fiabilité des modèles prédictifs. Pour cela, un modèle MSM plus simple et plus robuste qu'un modèle PBPK pourrait permettre une première estimation qualitative et quantitative de la variation d'exposition en cas de prise de substrat en intraveineux.

Notre étude se basera sur la littérature humaine uniquement. Comme dans le cadre de l'insuffisance rénale, les études animales permettent un premier aperçu de l'exposition, mais ne sont pas directement extrapolables du fait d'isoformes et activités différentes entre espèces. En utilisant un large panel de molécules dispo-

nibles sur la base de DDI-predictor et via une estimation bayésienne des paramètres, nous pourrions estimer les ratios de contribution des cinq cytochromes d'intérêt majeur pour les substrats disponibles. L'utilisation de ratio de contribution dépendant uniquement du substrat permet une généralisation plus aisée à l'ensemble des interacteurs potentiels, sans nécessité d'études cliniques pharmacocinétiques pour chaque couple substrat-interacteur.

Cette étude n'est pas encore soumise à la validation par les pairs. Nous souhaitons cependant présenter ici les travaux réalisés au détour de la thèse bien que l'article ne soit pas encore soumis à une revue internationale.

4.3 Article III : Quantitative prediction of intravenous drug interactions caused by cytochromes P450 inhibitors and inducers.

Quantitative prediction of intravenous drug interactions caused by cytochromes P450 inhibitors and inducers.

Vianney Tuloup, Michel Tod, Laurent Bourguignon.

Introduction:

Human cytochromes P450 (CYP) enzymes have a major role in metabolism of endogenous and exogenous compounds. Among more than 50 cytochromes, 5 major CYP accounts for more than 90% of metabolism activity of this enzyme class, the most important one being CYP450 3A4 [1–3]. CYP are involved in the metabolism of more than 50% of drugs on the market [4], and are also the target of many inducers or inhibitors compounds, leading to potent major pharmacokinetics drug-drug interactions (DDI) [5]. Those interactions may lead to inefficacy due to a decrease exposure [6] or toxicity induction by an elimination rate decrease [7] in case of co-administration of victim substrate and perpetrator. Moreover, due to their ubiquitous presence in the organism, each pathway of administration is susceptible of DDI implying cytochromes, and it has been clearly documented that DDI magnitude is influenced by substrate administration pathway [8]. A major example being intestinal and gut-wall absorption, which takes a major part in bioavailability and is highly susceptible to DDI, contrary to IV infusion. Numerous studies tried to evaluate the prevalence of cytochrome in gut-wall and intestine, and to quantify the part of intestinal metabolism in total metabolism with help of Physiologically-Based Pharmacokinetic models [9,10].

However, most of pharmacokinetics interactions studies are evaluated with oral intake of victim substrate and perpetrator. Those studies do not consider specificity of intravenous administration (IV), as lack of intestinal absorption or first-pass metabolism. Therefore, we built an In-Vivo semi mechanistic static model (IMSM) able to predict the hepatic contribution of the 5 major cytochromes in metabolism of intravenous drug, and to estimate the impact on drug exposure of interaction between intravenous substrate and *per os* / IV perpetrator, as previously published for oral / oral DDI [11,12].

Methods:

We derived the IMSMs built by Tod, Goutelle et al. [12–16], based on *per os* administration of drugs, to model the interaction between intravenous substrate and *per os* / IV perpetrator.

The general metric used to quantify the interaction magnitude is the ratio of area under the concentration-time curve (AUC) of the substrate in presence of a perpetrator (AUC*) and the substrate administrated alone (AUC), as shown in equation 1 and 2.

$AUC^*/AUC = 1 / (1 - CR_{cyp} \times IR_{cyp})$ (eq 1) in case on inhibition

$AUC^*/AUC = 1 / (1 + CR_{cyp} \times IX_{cyp})$ (eq 2) in case on induction

Where CR is the contribution ratio (fraction of drug metabolized by the cytochrome of interest, which may vary between 0 and 1), IR the inhibition ratio of the inhibitor, reflecting the potency of CYP inhibition and IC the induction ratio of the inducer, reflecting the potency of CYP induction by the inducer.

IR vary between -1 and 0, resulting in an AUC ratio oscillating between 1 and a positive infinite value. An AUC ratio equal to 1 account for a lack of interaction in case of inhibition.

IC may vary between 0 and a positive theoretical infinite value. However, most of known inducers have an IC value below 17. The corresponding AUC ratio oscillate between 1 (no interaction) and 0 (maximal induction)

CR and IR-IC were defined previously for oral administered drugs. The main objective of this study was to introduce intravenous drugs in our frameworks and estimate new contribution ratios involving hepatic metabolism without gut wall cytochrome activity to predict drug interaction between an intravenous substrate and an IV or *per os* perpetrator, using limited data from literature.

We firstly obtained values for interaction potency using previously published data. We used Bayesian regression method for estimation for contribution ratio of any substrate available. When multiples studies were available for a substrate – perpetrator couple, one study was used for estimation of CR and others were set apart for a validation dataset.

2.1: Initial Estimation from literature data.

A literature search was performed to retrieve studies that evaluated drug interaction between IV-IV substrate and perpetrator or IV-*per os* substrate and perpetrator. Main keywords used were “pharmacokinetic”, “drug interaction”, intravenous or IV” and name of each drug present in the DDI-predictor database [17] (available at www.ddi-predictor.org). Some data were also extracted from summary of products characteristics from Food and Drug Agency or European Medicines Agency. Studies were included if substrate was administered intravenously and if information on dosage regimen, AUC or drug clearance were available for substrate alone and substrate plus perpetrator. Only studies undertaken in human were considered.

Intravenous contribution ratios for each CYP involved were calculated by rearrangement of equation 1 and 2, as follow in equation 3.

$$CR = [(AUC^*/AUC) - 1] / [(AUC^*/AUC) * IR] \text{ eq.3}$$

We used IR values previously calculated for oral pathway as an initial estimate of intravenous CR values [12–14,16,18]. When several studies were found on the same substrate drug, we used those with multiples administration of perpetrator, to truly reflect the magnitude of interaction, especially in case of induction, which may take several days to attain stability. Unused studies were preserved for external validation step.

2.2 Bayesian estimation of Model Parameters

Bayesian estimation implemented in runjags (Matthew J. Denwood (2016) Journal of Statistical Software, 71(9)) package using R Statistical Software (v4.1.2; R Core Team 2021) was used to obtain final estimation of CR values in case of intravenous administration. This approach was possible as we had prior published informations on oral contribution ratio. The JAGS software provided Bayesian posterior distribution of CR parameter and confidence limits of the interval based on the model and the prior data implemented.

For the j-th substrate and i-th inhibitor, the predicted AUC ratio was encoded as described in equation 4

$$\text{pred}_{ij} = \frac{1}{1 - (\sum CR_j IR_i)} \quad (4)$$

$$\text{AUCratio}_{ij} \sim N(\text{pred}_{ij}, \text{tauAUC})$$

Where pred_{ij} and AUCratio_{ij} are the predicted and observed AUC ratio of each cytochrome and inhibitor couple (CR_j , IR_i) respectively. And CR_j the Bayesian posterior estimation of the j-cytochrome contribution ratio. The parameter tauAUC is the precision (the reciprocal of variance) of AUC distribution. AUC and CR were assumed to follow a normal distribution. Precision of those distribution, denoted tau , followed a gamma distribution as below: $\text{tau.CR} \sim G(4,1)$, $\text{tau.AUC} \sim G(0.1,2.5)$ for CR and AUC ratio distribution respectively. Gamma distribution was used as the common prior for precision of a normal distribution with values strictly superior to 0. [12,19]

2.3 External validation:

AUC ratios predicted in first step were compared with observed data non included in the modelling step. Ratio included in a 50-200% range of observed values were deemed acceptable, as in our previous works [11,12,15]. Bias and imprecision were calculated as the median of prediction errors and the median of absolute prediction errors respectively.

Results

From 224 substrates listed in the ddi-predictor database, 28 had exploitable data on IV administration with a *per os* perpetrator, and 5 substrates with available studies on IV-IV interaction studies. This review results in 87 AUC ratio reported from literature, with 4 inducers and 22 inhibitors. Initials CR estimation with observations references are reported in Table 1 and 2, for IV- *per os* and IV-IV interaction respectively.

Table 1 : Summary of published studies used for model construction

substrate_name	Substrate AUC (ng.h/mL)	perpetrator_name	Perpetrator_dose (mg)	AUC* (ng.h/mL)	AUCratio	ref
Alfentanil	98.2	erythromycin	600	132.07	1.345	[20]
alfentanil	117.8	fluconazole	75	231.5	1.965	[21]
alfentanil	59	GFJ	2	57	0.966	[22]
alfentanil	59	ketoconazole	1000	291	4.932	[22]
alfentanil	59	rifampicin	400	21	0.356	[22]
alfentanil	97	voriconazole	1200	353	3.639	[23]
Antipyrine	337.2	ciprofloxacin	1000	522.8	1.550	[24]
Caffeine	224	ketoconazole	400	267	1.192	[25]
Caffeine	224	terbinafine	500	290	1.295	[25]
Ciclosporin	10.09	rifampicin	600	7.293	0.723	[26]
cyclophosphamide	247	aprepitant	80	317	1.283	[27]
Dexamethasone	246	itraconazole	200	796	3.236	[28]
Diazepam	9.78	cimetidine	300	11.76	1.202	[29]
Diazepam	4.63	ciprofloxacin	300	6.97	1.505	[30]
Diazepam	196	omeprazole	20	266	1.357	[31]
Diazepam	43.3	sertraline	1500	46.95	1.084	[32]
Diazepam	158	valproic acid	1000	219	1.386	[33]
Digoxine	22.1	rifampicin	600	20	0.905	[34]
Docetaxel	3035	St John's wort	900	2682	0.884	[35]
Duloxetine	21	fluvoxamine	100	56.6	2.695	[36]
Felodipine	82	GFJ	1	74.8	0.912	[37]
Fentanyl	6.1	fluconazole	200	7.7	1.262	[38]
Fentanyl	5.1	ketoconazole	200	6.8	1.333	[39]
Fentanyl	4.8	ritonavir	800	8.8	1.833	[40]
Fentanyl	6.1	voriconazole	400	8.5	1.393	[38]
Lidocaine	111.7	amiodarone	500	131.7	1.179	[41]
Lidocaine	99.2	cimetidine	1200	131.94	1.330	[42]
Lidocaine	1926	ciprofloxacin	500	2444	1.269	[43]
Lidocaine	1902	erythromycin	1500	2105	1.107	[44]
Lidocaine	1939	fluvoxamine	100	3315	1.710	[45]
Lidocaine	1902	itraconazole	200	2211	1.162	[44]
Lidocaine	6.14	omeprazole	40	6.67	1.086	[46]
Lidocaine	76.3	propafenone	675	81.7	1.071	[47]
Lidocaine	111.7	ranitidine	300	107.14	0.959	[48]
Methylprednisolone	6822	aprepitant	125	9122	1.337	[49]
Methylprednisolone	871	diltiazem	180	1299	1.491	[50]
Methylprednisolone	698	itraconazole	200	1698	2.433	[51]
Methylprednisolone	829	ketoconazole	200	1953	2.356	[52]
Mexiletine	7.63	cimetidine	800	7.04	0.923	[53]
Mexiletine	7.63	ranitidine	600	7.06	0.925	[53]
Midazolam	75.4	aprepitant	125	112.4	1.491	[54]
Midazolam	216.3	diltiazem	240	372	1.720	[55]

Midazolam	70.2	ketoconazole	200	354	5.043	[56]
Midazolam	11.6	posaconazole	400	51.3	4.422	[57]
Midazolam	40.9	rifampicin	600	24.1	0.449	[58]
Midazolam	103.3	St Jonh's wort	900	81.2	0.786	[59]
Midazolam	73.8	telithromycin	800	159	2.154	[60]
Midazolam	151	voriconazole	800	534	3.536	[7]
Midazolam	115.7	ticagrelor	360	103.7	0.896	[61]
Moclobemide	2.146	cimetidine	800	3.534	1.647	[62]
Nifedipine	38.1	rifampicin	600	26.7	0.701	[63]
Nisoldipine	7.492	cimetidine	800	7.62	1.017	[64]
Ondansetron	1268	aprepitant	600	1456	1.148	[65]
Ondansetron	326	rifampicin	375	170	0.521	[66]
Oxycodone	121.7	rifampicin	600	55	0.452	[67]
Phenytoin	245	amiodarone	200	342	1.396	[68]
Prednisolone	2.373	ketoconazole	200	3.256	1.372	[69]
Quinidine	2251.6.7	rifampicin	600	606.7	0.269	[70]
Ropivacaine	112.99	fluvoxamine	200	357.14	3.161	[71]
Ropivacaine	113.0	ketoconazole	50	132.45	1.172	[71]
Tacrolimus	653.9	rifampicin	600	427	0.653	[72]
Theophylline	96.11	ciprofloxacin	1500	121.74	1.267	[73]
Theophylline	6.52	diltiazem	180	8.23	1.263	[74]
Theophylline	291	erythromycin	1000	308	1.058	[75]
Theophylline	8.47	verapamil	360	10.61	1.252	[76]
Tolbutamide	56.5	sertraline	200	67.11	1.188	[77]

Table 2: Summary of studies with both intravenous substrate and perpetrator used for model construction.

substrate	Perpetrator	Perpetrator dose (mg)	AUC Ratio	ref
alfentanil	diltiazem	169	1.24	[78]
alfentanil	fluconazole	400	2.07	[21]
Ceftriaxone	azithromycine	500	1.00	[79]
Doxorubicine	ciclosporine	60	1.55	[80]
Doxorubicine	ciclosporine	12.98	1.81	[81]
Etoposide	ciclosporine	15	1.80	[82]
Etoposide	ciclosporine	4.5	1.59	[83]
Midazolam	diltiazem	169	1.24	[78]
Theophylline	cimetidine	1200	0.92	[84]
Theophylline	cimetidine	1200	1.13	[85]
Theophylline	cimetidine	1200	1.50	[86]

As we do not expect a change in inhibition ratio or induction potency as perpetrators are orally administrated, IR and IX previously described for oral administration were used in our model. However, we reconsidered the induction potency of rifampicin 1200mg per day, as predicted values of AUC ratio with IV substrate with oral rifampicin co-administration greatly sur-estimated the effect of induction. Subsequently, a Bayesian model for IX rifampicin was built, using the published studies of rifampicin interaction in the construction model dataset: IX value for oral induction after 1200mg / day of rifampicin was previously estimated at 7.7 for CYP450 3A4, and Bayesian estimation reconsidered it to 3.35 +/- 3.8 (mean and standard deviation). Moreover, another posology of rifampicin had to be estimated as it was not previously described in our database, rifampicin 75mg/ day, used by Kharasch et al. in a DDI study comparing IV and oral alfentanil DDI pharmacokinetic [87]. The Bayesian estimation for induction potency of this rifampicin dosage was about 0.97 +/- 2.08 (mean and standard deviation).

Using the estimated contribution ratio (as shown in Table 3), AUC ratio were calculated and compared to the observed AUC ratio of literature, in figure 1. Mean AUC ratio for oral administration with inhibitors was 2.28 (+/- 2.0) while 1.78 (+/- 1.64) for IV substrates. Mean AUC ratio for oral administration with an inducer was 0.209 (+/- 0.14) while 0.62 (+/- 0.19) for IV substrates administration.

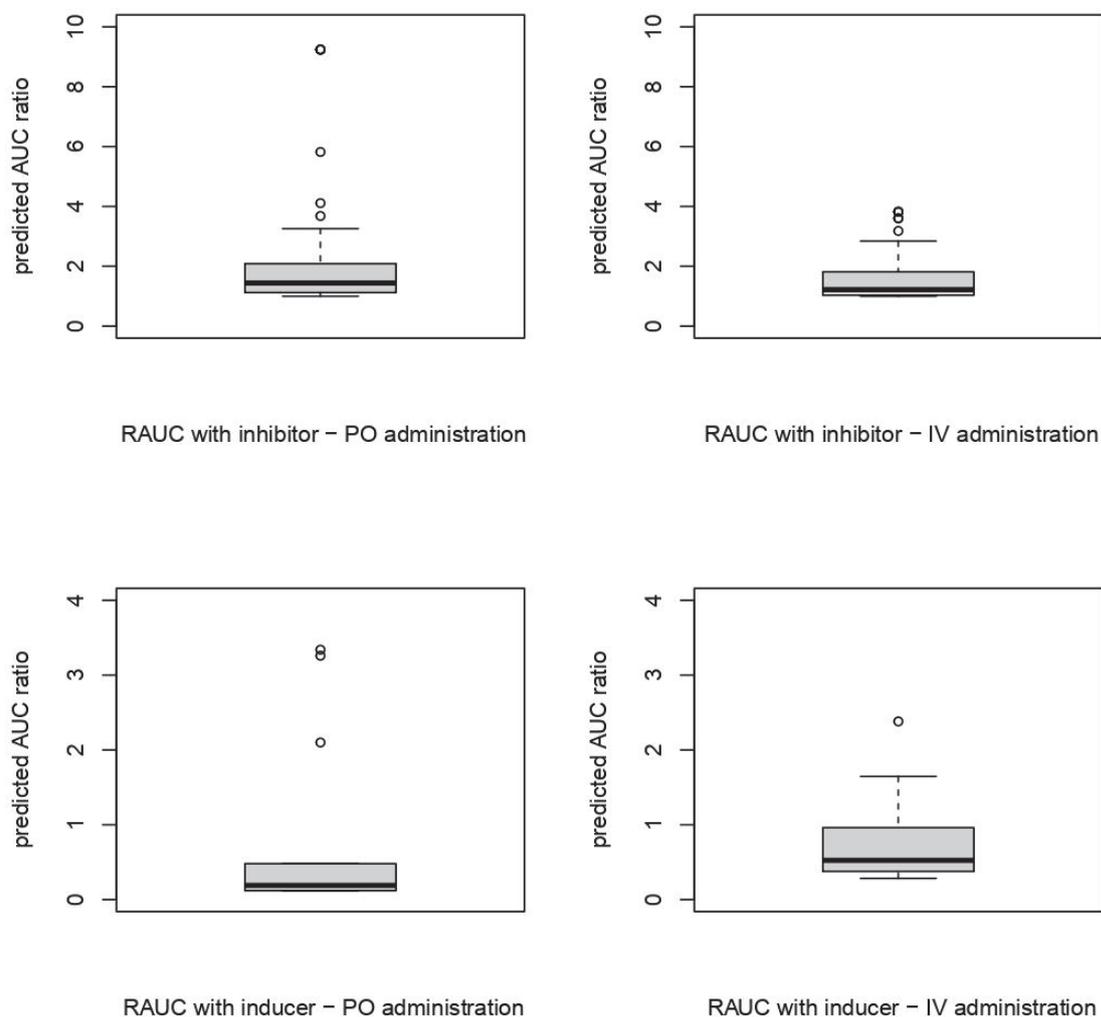


Fig.1 : boxplot of the AUC ratios according to the 4 possible scenarios: respectively PO administration and inhibitor, IV administration and inducer, PO administration and inducer and IV administration and inducer. AUC: Area Under the Concentration Time curve

Table 3 : Bayesian estimation of contribution ratio in case of intravenous administration.

Substrate	CR 3A4	CR 2D6	CR2C9	CR2C12	CR1A2
alfentanil	0.74	0	0	0	0
Antipyrine	0.09	0	0	0.003	0.17
Caffeine	0.0	0	0	0	0.707
Ciclosporin	0.46	0	0	0	0
cyclophosphamide	0.13	0	0.290	0.302	0
Docetaxel	0.15	0	0	0	0
Dexamethasone	0.67	0	0	0	0
Diazepam	0.01	0	0	0.410	0
Digoxine	0.02	0.010	0.012	0.016	0.012
Midazolam	0.75	0	0	0	0

Methylprednisolone	0.51	0	0	0	0
Fentanyl	0.24	0	0	0	0
Lidocaine	0.16	0	0	0	0.250
Nifedipine	0.52	0	0	0	0
Mexiletine	0.0	0.083	0	0	0.021
Felodipine	0.76	0	0	0	0
Duloxetine	0.0	0.156	0	0	0.482
Moclobemide	0.0	0	0	0.502	0
Nisoldipine	0.64	0	0	0	0
Ondansetron	0.39	0	0	0	0
Oxycodone	0.33	0.039	0	0	0
Ropivacaine	0.18	0	0	0	0.558
Quinidine	0.25	0	0	0	0
Phenytoin	0.0	0	0.511	0.038	0
Prednisolone	0.04	0	0	0	0
Theophylline	0.0	0	0	0	0.323
Tacrolimus	0.81	0	0	0	0

A first observed versus predicted plot of the construction dataset is available in figure 2 below, for orally administered perpetrators. Bias and imprecision were respectively -0.095 mg.h/L and 16.6%

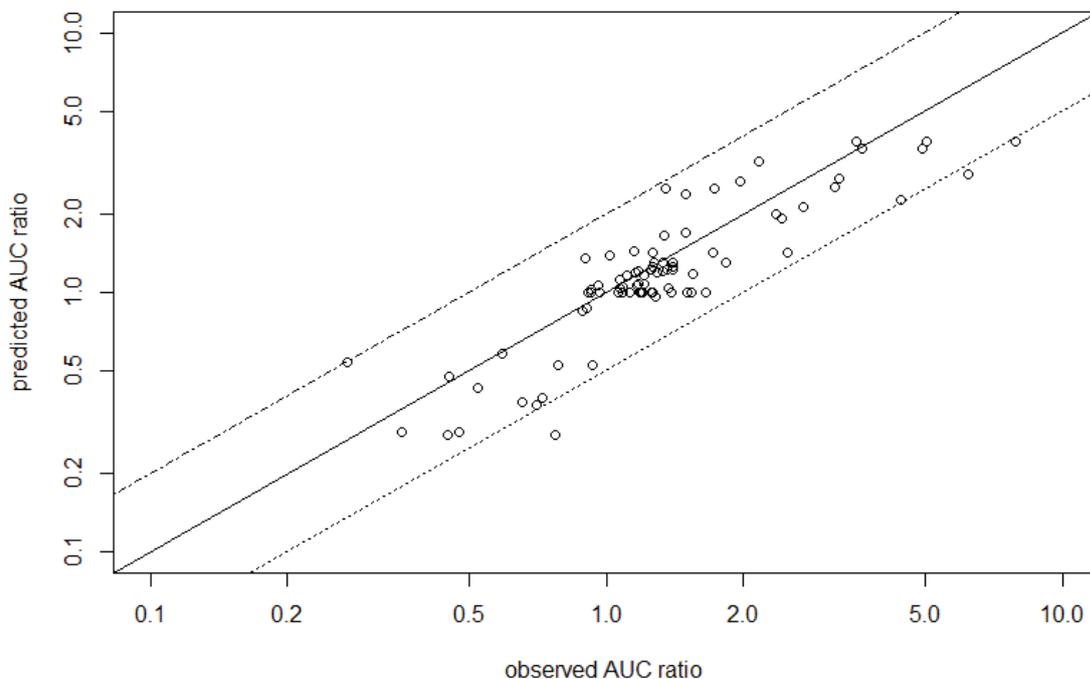


Fig.2: Observed versus predicted AUC ratio in case of interaction between intravenous victim substrate and oral perpetrator. AUC: Area Under the Concentration Time curve; Solid line is the identity line, dashed lines represent 0.5 – 2 fold interval.

Figure 3 below represents external validation with the testing dataset. Bias for this testing dataset was at -0.112 mg.h/L and imprecision at 27.3%.

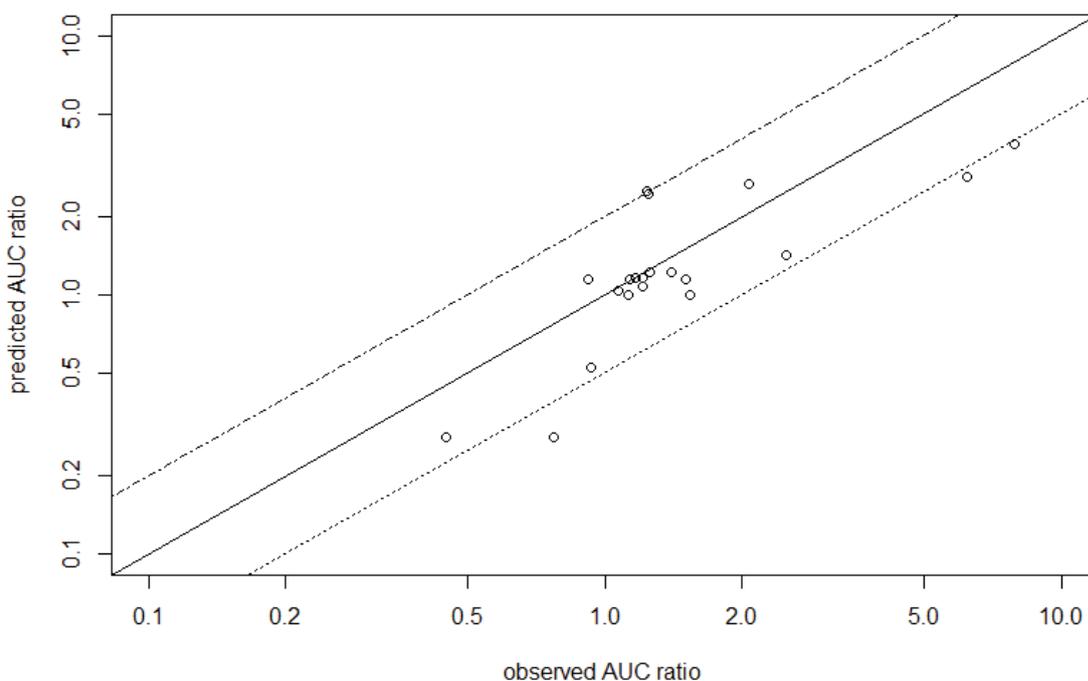


Fig.3: Observed versus predicted AUC ratio for an external validation dataset. AUC: Area Under the Concentration Time curve; Solid line is the identity line; dashed lines represent 0.5 – 2-fold interval.

Discussion

In this study, we intended to extend the IMSM approach built by Ohno, Tod et al [11,12,16] to intravenously administered substrates. Similarly to previous work on CYP1A2 [16], Bayesian estimation was used to redefined the contribution ratio of each drug for the five major cytochromes, considering the absence of intestinal metabolism and first-pass metabolic effect. Using literature data on DDI with intravenous victim substrates and IV or oral perpetrators, our approach showed a good predictive performance, with a limited bias and an acceptable precision of predicted AUC ratio, when compared to observed values in clinical studies. Moreover, all values but one of the predicted vs observed plot are in the predefined acceptability range of 0.5-2-fold of observed value.

One value of induction potency had to be defined for rifampicin 75mg, as it was not available before in the DDI-predictor database. Bayesian estimation founded an estimated IX at 0.97 which is coherent with previously calculated values for other dosages. To allow reliable predictions, inhibition potency of rifampicin 1200mg per day was reestimated, from 7.7 to 3.35. This decrease in induction potency of rifampicin for intravenous substrates was observed in multiple cases, as for nifedipine [63], tacrolimus [72] or midazolam [6] and suppose a major implication of gut wall enzyme for those drugs [88,89]. Watkins and Wachter, among others, worked on the repartition of enzymatic activity of cytochrome 3A4, and concluded to a 70/30 ratio of activity in gut and liver [90,91], which support our findings.

We observed a decrease of contribution ratio between IV et per os administration for each drug studied, in coherence with the literature. As gastro-intestinal barrier and hepatic first-pass metabolism are not involved in IV infusion, the mean concentration of cytochromes enzymes that could be involved in DDI is lower than per os administration and so the magnitude of plausible DDI.

Magnitude of CR decrease may vary between substrates. One first cause could be the affinity of those substrate for efflux intestinal transporters such as P-glycoprotein, which can increase the gastro-intestinal residence time and the enzymatic cytochrome activity on substrate. This is relevant and described for drugs such as tacrolimus, alfentanil, felodipine or nisoldipine. Qian et al, in 2019, developed a semi-physiologically based pharmacokinetic model designed for CYP3A and P-GP substrate [92]. Their results are consistent with our findings, expressed for the five major cytochromes. However, contrary to PBPK modelling, contribution ratio (CR) for oral administration was calculated including gastro-intestinal and hepatic metabolism and so influence of efflux transporters was taken into account in the CR value. Remodelling the CR by intravenous administration made it possible to get rid of the P-gp influence and determine a proper metabolic organ activity. This may explain the need for rifampicin induction potency re-estimation as it is one the the strongest P-GP inducer by pregnane -X receptoragonism.

Our study had some limitations. First, a limited number of drugs interactions have been studied with IV substrate and oral or IV perpetrator. Therefore, external validation was done with a limited dataset. Moreover, this paucity of data implies a lack of information on some substrates, data relying only on one DDI pharmacokinetic study to assess the influence of perpetrator on drug exposure. This situation is a clear limitation to incorporate the inter-individual variability of exposure, and the efficiency of our model. Only contribution ratio were re-estimated with oral prior information and better prediction could have been made if only dataset had been more relevant with a larger number of publications. Further studies are needed to exploit those results not only on substrates but also on intravenous perpetrators. This may help clinicians to adjust low-margin therapeutics doses in case of administration's pathway switch.

Conclusion

We developed here an addition to the classical IMSM approach used in DDI management. We considered intravenous pathway specifically to evaluate the contribution ratio of metabolic clearance without the influence of hepatic first-pass and intestinal metabolism, , contrary to previous studies based on global "whole-body" contribution ratio. Moreover, we improved our Bayesian parameter estimation with a simultaneous simulation of 5 CR. Results are consistent with literature results and are in the range of 0.5-2 fold of observed values. This extension of DDI-predictor tool is expected to be available for pharmacist and prescribers, as a convenient tool to avoid drug-drug interaction and reduce iatrogenic adverse effect.

1. Slaughter RL, Edwards DJ. Recent Advances: the Cytochrome P450 Enzymes. *Ann Pharmacother*. SAGE Publications Inc; 1995;29:619–24.
2. Lynch T, Neff AP. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *Am Fam Physician*. 2007;76:391–6.
3. Wilkinson GR. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra032424>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra032424>
4. Rendic S, Carlo FJD. Human Cytochrome P450 Enzymes: A Status Report Summarizing Their Reactions, Substrates, Inducers, and Inhibitors. *Drug Metab Rev*. Taylor & Francis; 1997;29:413–580.
5. Ogu CC, Maxa JL. Drug Interactions Due to Cytochrome P450. *Bayl Univ Med Cent Proc*. Taylor & Francis; 2000;13:421–3.
6. Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Rifampin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;59:7–13.
7. Saari TI, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79:362–70.
8. Liu Y, Zhou S, Wan Y, Wu A, Palmisano M. The impact of co-administration of ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of apremilast in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:1050–7.
9. Guo H, Liu C, Li J, Zhang M, Hu M, Xu P, et al. A Mechanistic Physiologically Based Pharmacokinetic-Enzyme Turnover Model Involving both Intestine and Liver to Predict CYP3A Induction-Mediated Drug–Drug Interactions. *J Pharm Sci*. Elsevier; 2013;102:2819–36.
10. Gertz M, Houston JB, Galetin A. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Intestinal First-Pass Metabolism of CYP3A Substrates with High Intestinal Extraction. *Drug Metab Dispos*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2011;39:1633–42.
11. Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General Framework for the Prediction of Oral Drug Interactions Caused by CYP3A4 Induction from In Vivo Information. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:669–80.
12. Tod M, Goutelle S, Clavel-Grabit F, Nicolas G, Charpiat B. Quantitative Prediction of Cytochrome P450 (CYP) 2D6-Mediated Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50:519–30.
13. Castellan A-C, Tod M, Gueyffier F, Audars M, Cambriels F, Kassai B, et al. Quantitative Prediction of the Impact of Drug Interactions and Genetic Polymorphisms on Cytochrome P450 2C9 Substrate Exposure. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:199–209.
14. Goutelle S, Bourguignon L, Bleyzac N, Berry J, Clavel-Grabit F, Tod M, et al. In Vivo Quantitative Prediction of the Effect of Gene Polymorphisms and Drug Interactions on Drug Exposure for CYP2C19 Substrates. *AAPS J*. 2013;15:415–26.

15. Steelandt J, Jean-Bart E, Goutelle S, Tod M. A Prediction Model of Drug Exposure in Cirrhotic Patients According to Child–Pugh Classification. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:1245–58.
16. Gabriel L, Tod M, Goutelle S. Quantitative Prediction of Drug Interactions Caused by CYP1A2 Inhibitors and Inducers. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:977–90.
17. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic version [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 16]. Available from: <https://www.ddi-predictor.org/>
18. Tod M, Goutelle S, Bleyzac N, Bourguignon L. A Generic Model for Quantitative Prediction of Interactions Mediated by Efflux Transporters and Cytochromes: Application to P-Glycoprotein and Cytochrome 3A4. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58:503–23.
19. Bayesian Statistical Modelling, 2nd Edition | Wiley [Internet]. Wiley.com. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/Bayesian+Statistical+Modelling%2C+2nd+Edition-p-9780470018750>
20. Bartkowski RR, Goldberg ME, Larijani GE, Boerner T. Inhibition of alfentanil metabolism by erythromycin. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46:99–102.
21. Palkama VJ, Isohanni MH, Neuvonen PJ, Olkkola KT. The Effect of Intravenous and Oral Fluconazole on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Alfentanil. *Anesth Analg*. 1998;87:190–4.
22. Kharasch ED, Vangveravong S, Buck N, London A, Kim T, Blood J, et al. Concurrent Assessment of Hepatic and Intestinal Cytochrome P450 3A Activities Using Deuterated Alfentanil. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:562–70.
23. Saari TI, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Voriconazole, but not terbinafine, markedly reduces alfentanil clearance and prolongs its half-life. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:502–8.
24. Ludwig E, Graber H, Székely É, Csiba A. Metabolic interactions of ciprofloxacin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1990;13:135–41.
25. Wahlländer A, Paumgartner G. Effect of ketoconazole and terbinafine on the pharmacokinetics of caffeine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37:279–83.
26. Hebert MF, Roberts JP, Prueksaritanont T, Benet LZ. Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52:453–7.
27. Walko CM, Combest AJ, Spasojevic I, Yu AYC, Bhushan S, Hull JH, et al. The effect of aprepitant and race on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69:1189–96.
28. Varis T, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. The cytochrome P450 3A4 inhibitor itraconazole markedly increases the plasma concentrations of dexamethasone and enhances its adrenal-suppressant effect. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68:487–94.
29. Locniskar A, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Zinny MA, Shader RI. Interaction of Diazepam With Famotidine and Cimetidine, Two H₂-Receptor Antagonists. *J Clin Pharmacol*. 1986;26:299–303.

30. Kamali F, Thomas SHL, Edwards C. The influence of steady-state ciprofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of diazepam in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44:365–7.
31. Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G, Heggelund A, Lundborg P. Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;47:79–85.
32. Gardner MJ, Baris BA, Wilner KD, Preskorn SH. Effect of Sertraline on the Pharmacokinetics and Protein Binding of Diazepam in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32:43–9.
33. Dhillon S, Richens A. Valproic acid and diazepam interaction in vivo. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;13:553–60.
34. Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer H-P, Richter O von, Zundler J, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest. American Society for Clinical Investigation;* 1999;104:147–53.
35. Goey AKL, Meijerman I, Rosing H, Marchetti S, Mergui-Roelvink M, Keessen M, et al. The Effect of St John’s Wort on the Pharmacokinetics of Docetaxel. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:103–10.
36. Lobo ED, Bergstrom RF, Reddy S, Quinlan T, Chappell J, Hong Q, et al. In Vitro and In Vivo Evaluations of Cytochrome P450 1A2 Interactions with Duloxetine. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:191–202.
37. Lundahl J, Regårdh CG, Edgar B, Johnsson G. Effects of grapefruit juice ingestion – pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52:139–45.
38. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:25–30.
39. Ziesenitz VC, König SK, Mahlke NS, Skopp G, Haefeli WE, Mikus G. Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:708–17.
40. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir’s Role in Reducing Fentanyl Clearance and Prolonging Its Half-life. *Anesthesiology.* 1999;91:681.
41. Ha HR, Candinas R, Stieger B, Meyer UA, Follath F. Interaction Between Amiodarone and Lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;28:533–9.
42. Feely J, Wilkinson GR, McALLISTER CB, Wood AJJ. Increased Toxicity and Reduced Clearance of Lidocaine by Cimetidine. *Ann Intern Med. American College of Physicians;* 1982;96:592–4.
43. Isohanni MH, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics of intravenous lidocaine. *Eur J Anaesthesiol EJA.* 2005;22:795–9.
44. Isohanni MH, Neuvonen PJ, Palkama VJ, Olkkola KT. Effect of erythromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of intravenous lignocaine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:561–5.
45. Olkkola KT, Isohanni MH, Hamunen K, Neuvonen PJ. The Effect of Erythromycin and Fluvoxamine on the Pharmacokinetics of Intravenous Lidocaine. *Anesth Analg.* 2005;100:1352–6.

46. Noble DW, Bannister J, Lamont M, Andersson T, Scott DB. The effect of oral omeprazole on the disposition of lignocaine. *Anaesthesia*. 1994;49:497–500.
47. Ujhelyi MR, O’Rangers EA, Fan C, Kluger J, Pharand C, Chow MSS. The pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between propafenone and lidocaine. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53:38–48.
48. Robson R, Wing L, Miners J, Lillywhite K, Birkett D. The effect of ranitidine on the disposition of lignocaine. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20:170–3.
49. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, et al. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74:17–24.
50. Booker BM, Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between diltiazem and methylprednisolone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:370–82.
51. Varis T, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Itraconazole Decreases the Clearance and Enhances the Effects of Intravenously Administered Methylprednisolone in Healthy Volunteers. *Pharmacol Toxicol*. 1999;85:29–32.
52. Glynn AM, Slaughter RL, Brass C, D’Ambrosio R, Jusko WJ. Effects of ketoconazole on methylprednisolone pharmacokinetics and cortisol secretion. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;39:654–9.
53. Brockmeyer NH, Breithaupt H, Ferdinand W, von Hattingberg M, Ohnhaus EE. Kinetics of oral and intravenous mexiletine: lack of effect of cimetidine and ranitidine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36:375–8.
54. Majumdar AK, Yan KX, Selverian DV, Barlas S, Constanzer M, Dru J, et al. Effect of Aprepitant on the Pharmacokinetics of Intravenous Midazolam. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:744–50.
55. Zhang X, Quinney SK, Gorski JC, Jones DR, Hall SD. Semiphysiologically Based Pharmacokinetic Models for the Inhibition of Midazolam Clearance by Diltiazem and Its Major Metabolite. *Drug Metab Dispos*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2009;37:1587–97.
56. Tsunoda SM, Velez RL, Moltke LL von, Greenblatt DJ. Differentiation of intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity with use of midazolam as an in vivo probe: Effect of ketoconazole. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66:461–71.
57. Krishna G, Moton A, Ma L, Savant I, Martinho M, Seiberling M, et al. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetic properties of oral and intravenous midazolam: A phase I, randomized, open-label, crossover study in healthy volunteers. *Clin Ther*. Elsevier; 2009;31:286–98.
58. Gorski JC, Vannaprasaht S, Hamman MA, Ambrosius WT, Bruce MA, Haehner-Daniels B, et al. The effect of age, sex, and rifampin administration on intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74:275–87.
59. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang S-M, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John’s wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70:317–26.
60. Drug Approval Package: Ketek (Telithromycin) NDA #021144 [Internet]. [cited 2021 Aug 3]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-144_Ketek.cfm

61. Teng R, Butler K. The Effect of Ticagrelor on the Metabolism of Midazolam in Healthy Volunteers. *Clin Ther. Elsevier*; 2013;35:1025–37.
62. Schoerlin M-P, Mayersohn M, Hoevels B, Eggers H, Dellenbach M, Pfffen J-P. Cimetidine alters the disposition kinetics of the monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;49:32–8.
63. Holtbecker N, Fromm MF, Kroemer HK, Ohnhaus EE, Heidemann H. The nifedipine-rifampin interaction. Evidence for induction of gut wall metabolism. *Drug Metab Dispos. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*; 1996;24:1121–3.
64. Harten JV, Brummelen P van, Lodewijks MT, Danhof M, Breimer DD. Pharmacokinetics and hemodynamic effects of nisoldipine and its interaction with cimetidine. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;43:332–41.
65. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orłowski LH, Panebianco D, et al. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther. Elsevier*; 2003;25:1407–19.
66. Villikka K, Kivistö KT, Neuvonen PJ. The effect of rifampin on the pharmacokinetics of oral and intravenous ondansetron. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65:377–81.
67. Li Y, Sun D, Palmisano M, Zhou S. Slow drug delivery decreased total body clearance and altered bioavailability of immediate- and controlled-release oxycodone formulations. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4:e00210.
68. Nolan PE, Marcus FI, Hoyer GL, Bliss M, Gear K. Pharmacokinetic interaction between intravenous phenytoin and amiodarone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46:43–9.
69. Zürcher RM, Frey BM, Frey FJ. Impact of ketoconazole on the metabolism of prednisolone. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;45:366–72.
70. Twum-Barima Y, Carruthers SG. Quinidine-Rifampin Interaction. *N Engl J Med. Massachusetts Medical Society*; 1981;304:1466–9.
71. Arlander E, Ekström G, Alm C, Carrillo JA, Bielenstein M, Böttiger Y, et al. Metabolism of ropivacaine in humans is mediated by CYP1A2 and to a minor extent by CYP3A4: An interaction study with fluvoxamine and ketoconazole as in vivo inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64:484–91.
72. Hebert MF, Fisher RM, Marsh CL, Dressler D, Bekersky I. Effects of Rifampin on Tacrolimus Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:91–6.
73. Nix DE, DeVito JM, Whitbread MA, Schentag JJ. Effect of multiple dose oral ciprofloxacin on the pharmacokinetics of theophylline and indocyanine green. *J Antimicrob Chemother.* 1987;19:263–9.
74. Nafziger AN, May JJ, Bertino JS. Inhibition of Theophylline Elimination by Diltiazem Therapy. *J Clin Pharmacol.* 1987;27:862–5.
75. Paulsen O, Höglund P, Nilsson L-G, Bengtsson H-I. The interaction of erythromycin with theophylline. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987;32:493–8.
76. Nielsen-Kudsk JE, Buhl JS, Johanuessen AC. Verapamil-Induced Inhibition of Theophylline Elimination in Healthy Humans. *Pharmacol Toxicol.* 1990;66:101–3.

77. Tremaine LM, Wilner KD, Preskorn SH. A Study of the Potential Effect of Sertraline on the Pharmacokinetics and Protein Binding of Tolbutamide. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32:31–6.
78. Ahonen J, Olkkola KT, Salmenpera M, Hynynen M, Neuvonen PJ. Effect of Diltiazem on Midazolam and Alfentanil Disposition in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Anesthesiology.* 1996;85:1246-1252.
79. Chiu LM, Menhinick AM, Johnson PW, Amsden GW. Pharmacokinetics of intravenous azithromycin and ceftriaxone when administered alone and concurrently to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:1075–9.
80. Bartlett NL, Lum BL, Fisher GA, Brophy NA, Ehsan MN, Halsey J, et al. Phase I trial of doxorubicin with cyclosporine as a modulator of multidrug resistance. *J Clin Oncol.* Wolters Kluwer; 1994;12:835–42.
81. Rushing DA, Raber SR, Rodvold KA, Piscitelli SC, Plank GS, Tewksbury DA. The effects of cyclosporine on the pharmacokinetics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. *Cancer.* 1994;74:834–41.
82. Bisogno G, Cowie F, Boddy A, Thomas HD, Dick G, Pinkerton CR. High-dose cyclosporin with etoposide - toxicity and pharmacokinetic interaction in children with solid tumours. *Br J Cancer.* 1998;77:2304–9.
83. Lum BL, Kaubisch S, Yahanda AM, Adler KM, Jew L, Ehsan MN, et al. Alteration of etoposide pharmacokinetics and pharmacodynamics by cyclosporine in a phase I trial to modulate multidrug resistance. *J Clin Oncol.* Wolters Kluwer; 1992;10:1635–42.
84. Mojtahedzadeh M, Sadray S, Hadjibabaie M, Fasihi M, Rezaee S. Determination of Theophylline Clearance After Cimetidine Infusion in Critically Ill Patients. *J Infus Nurs.* 2003;26:234–8.
85. Gutfeld MB, Welage LS, Walawander CA, Wilton JH, Harrison NJ. The Influence of Intravenous Cimetidine Dosage Regimens on the Disposition of Theophylline. *J Clin Pharmacol.* 1989;29:665–9.
86. Gaska JA, Tietze KJ, Rocci ML, Vlasses PH. Theophylline Pharmacokinetics: Effect of Continuous Versus Intermittent Cimetidine IV Infusion. *J Clin Pharmacol.* 1991;31:668–72.
87. Kharasch ED, Francis A, London A, Frey K, Kim T, Blood J. Sensitivity of Intravenous and Oral Alfentanil and Pupillary Miosis as Minimal and Noninvasive Probes for Hepatic and First-Pass CYP3A Induction. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:100–8.
88. Fromm MF, Kauffmann H-M, Fritz P, Burk O, Kroemer HK, Warzok RW, et al. The Effect of Rifampin Treatment on Intestinal Expression of Human MRP Transporters. *Am J Pathol.* Elsevier; 2000;157:1575–80.
89. Glaeser H, Drescher S, Eichelbaum M, Fromm MF. Influence of rifampicin on the expression and function of human intestinal cytochrome P450 enzymes. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:199–206.
90. Watkins PB, Wrighton SA, Schuetz EG, Molowa DT, Guzelian PS. Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J Clin Invest.* American Society for Clinical Investigation; 1987;80:1029–36.

91. Wacher VJ, Silverman JA, Zhang Y, Benet LZ. Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *J Pharm Sci. United States*; 1998;87:1322–30.
92. Qian C, Zhao K, Chen Y, Liu L, Liu X. Simultaneously predict pharmacokinetic interaction of rifampicin with oral versus intravenous substrates of cytochrome P450 3A/P-glycoprotein to healthy human using a semi-physiologically based pharmacokinetic model involving both enzyme and transporter turnover. *Eur J Pharm Sci.* 2019;134:194–204.

4.4 Discussion

Nous avons pu montrer dans ce travail l'importance de la voie d'administration dans la prise en charge de l'estimation quantitative des interactions médicamenteuses. De nombreux travaux précédemment publiés ont pavé la voie de la compréhension des mécanismes sous-jacents au métabolisme gastro-intestinal. La part d'extraction intestinale, le temps de résidence, la physiopathologie du patient ainsi que d'autres facteurs encore non élucidés influent sur le métabolisme extra-hépatique, et en particulier sur ce métabolisme intestinal. L'usage d'un modèle statique mécanistique nous a permis d'extrapoler à une plus grande variété de substrats notre estimation de la force d'interaction, comparé à un modèle PBPK spécifique d'un couple substrat - interacteur. Notre étude a pu montrer que l'administration parentérale réduisait quantitativement la puissance de l'interaction pharmacocinétique, en court-circuitant l'effet de premier passage hépatique et le métabolisme gastro-intestinal.

Notre modélisation reste cependant perfectible, du fait d'un faible nombre d'études incluses, ce qui limite la généralisation de notre modèle. En effet, sans au moins une étude sur l'ensemble des cytochromes impliqués dans le métabolisme d'un substrat, il ne nous est pas possible de prédire le ratio de contribution d'une enzyme parmi les cinq. La recherche régulière de nouvelles études de pharmacocinétique de population ou de modèles PBPK sur des substrats spécifiques devrait nous permettre d'étoffer le modèle dans le futur et améliorer nos prédictions.

Un deuxième point d'amélioration serait la combinatoire de ce modèle intraveineux avec des modèles MSM physiopathologiques existants tels que celui de Steelandt et al [11] sur les interactions en cas de cirrhose. En effet, la simulation des ratios de contribution par voie intraveineuse ayant été faite sur des cohortes sans pathologie hépatique, il serait pertinent d'explorer l'impact sur les interactions chez le patient cirrhotique, interactions que l'on peut déjà estimer comme réduite du fait de la baisse d'activité cytochromique inhérente à la cirrhose. En revanche, l'instauration d'un nouveau substrat, bien que moins métabolisé que par voie orale, nécessite

toujours une adaptation prudente à la clinique du fait de fortes variations inter et intra-individuelles inhérentes à la pathologie cirrhotique.

Enfin, il est important de noter que notre modèle sous-entend une cinétique linéaire et des concentrations à l'état d'équilibre. Bien que nous puissions proposer une variation d'exposition pour des substrats tels que le tacrolimus, molécule à fort métabolisme hépatique et à marge thérapeutique étroite, nous ne pouvons que recommander l'utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique au laboratoire de pharmacologie afin d'adapter les posologies. La cinétique du tacrolimus étant non linéaire, l'adaptation par une règle de trois sur la base d'une estimation de l'exposition n'est pas indiquée pour ce type de substrat. D'une manière plus générale, tout traitement à marge thérapeutique étroite devrait être adapté en fonction du dosage de la concentration sanguine plus ou moins l'aide d'un modèle pharmacocinétique préférentiellement au ratio d'AUC estimé via un modèle MSM seul. La combinaison d'un modèle MSM d'interaction à un modèle de pharmacocinétique de population semble encore complexe à appréhender en terme d'architecture informatique, mais le développement de modèles dynamiques d'interactions par certaines équipes telles que Rowland- Yeo et al pousse à continuer la recherche dans ce domaine pour la sécurisation de la prescription médicale et l'analyse pharmaceutique [56, 55].

5 Partie V : Discussion générale

Nous avons pu voir au long de ce travail l'importance de la prédiction des variations d'exposition aux traitements d'intérêts des patients. La part importante de patients polymédiqués, entre 27 et 40% selon les indicateurs de l'Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (IRDES) ne peut que nous inviter à la plus grande prudence dans la rédaction, la dispensation et la validation d'une prescription médicamenteuse, en particulier dans la population gériatrique. En témoignent les travaux de Horta Novaes et al au Brésil, où 72% de la population gériatrique incluse présentait une interaction médicamenteuse et 44% était polymédiquée. De plus, et nous l'avons précédemment évoqué, les comorbidités des patients ont un impact sur la pharmacocinétique des substrats administrés. La modification de l'absorption, une baisse du métabolisme, la création d'un troisième compartiment liquidien, une perturbation du flux sanguin hépatique ou la section d'une portion organique à fort potentiel métabolique ne sont que quelques exemples d'impact potentiellement majeurs sur la pharmacocinétique des médicaments, que nous observons couramment dans des pathologies chroniques dont la survie augmente régulièrement de pair avec les progrès médicaux. Ces comorbidités doivent nous inciter à la prudence avant la validation d'une prescription médicamenteuse ou un avis pharmacologique, tant une vision globale de la prise en charge pharmacologique est nécessaire pour ces patients.

La modélisation à des fins de prédiction quantitative des interactions médicamenteuses est un des nombreux outils à la disposition du clinicien, du pharmacien et du pharmacologue pour sécuriser la prise en charge des patients. Son application et ses bénéfices en recherche translationnelle, processeur vers le service de soins et retour ne sont plus à démontrer. Les premiers modèles pharmacocinétiques basés sur le ratio " $[I]/K_i$ " nécessitant une partie expérimentale et une transposition de la cellule au patient complexe sont cependant encore fortement utilisés pour la définition, la compréhension et la prédiction d'interactions. Les modèles MSM sur données humaines se sont ensuite imposés et restent aujourd'hui un axe de modélisation particulièrement parcimonieux en termes de ressources et adaptable aux diverses

situations (pré)-cliniques auxquelles nous pouvons nous confronter. Ces modèles sont cependant, et nous l'avons décrit précédemment, peu représentatifs de la physiologie humaine et des comportements non linéaires ou temps-dépendants des substrats étudiés. Pour répondre à ces problématiques, les modèles PBPK permettent une approche multicompartimentale, avec une précision extrême et autorisant l'étude de cinétiques multiples. Ces améliorations se font cependant au prix d'une moindre grande versatilité, avec des modèles souvent centrés sur une molécule ou un couple substrat/interacteur. De plus, l'architecture sous-jacente est plus complexe et de compréhension plus ardue pour l'utilisateur novice. La multiplicité des paramètres disponibles et les choix des approches associées peuvent représenter un défi de taille pour le modélisateur débutant. Dans chacun de ces cas, il nous semble cependant nécessaire de rappeler l'importance de l'expérience et du compagnonnage par les pairs expérimentés lors de la prise en main ou la création de modèles pharmacocinétiques.

Nous avons souhaité dans ce travail nous concentrer sur des modèles MSM à des fins de généralisation dans la population des substrats majeurs des cytochromes, notamment du fait d'un faible volume de la littérature. Nous avons cependant exploré diverses approches dans cette thèse. En débutant sur une comparaison de valeurs dans une population de couples substrats/interacteurs, nous voulions déterminer l'impact moyen d'une thérapeutique versus son alternative sur l'exposition à un grand nombre de substrats et en extraire une recommandation d'utilisation, à efficacité égale par ailleurs. L'originalité de l'article était de s'intéresser à un grand nombre de substrats, dans une large variété de classes pharmacologiques, dont certaines, anciennes, n'avaient pas d'études substrat/rifampicine ou substrat/rifabutine pour évaluer la variation d'exposition entre les deux antibiotiques. Bien qu'une étude pharmacocinétique sur un grand nombre de substrats n'ait pas seule le niveau de preuve requis pour influencer une pratique de prescription, elle peut servir de point d'appui pour une étude clinique ultérieure évaluant la non-infériorité clinique de la rifabutine versus la rifampicine, avec un profil d'interactions de moitié plus permissif, sans interactions majeures d'AUC ratio >2 .

Nous avons continué notre travail par une approche de modélisation non linéaire sous contrainte pour déterminer les modifications des paramètres d'efficacité enzymatique au cours de l'insuffisance rénale, et pour la première fois proposer un modèle se basant sur des valeurs continues de débit de filtration glomérulaire et non une discrétisation en classes KDIGO. Bien que nos prédictions ne soient pas assez précises pour être encore déployées pour un usage clinique, ce travail consolide un champ de recherche et souligne la nécessité d'études réglementaires robustes sur la variation d'exposition en cas d'insuffisance rénale chronique, même sur des substrats à très forte élimination métabolique. En effet, nombre de résumés des caractéristiques des produits de substrats fortement métabolisés ne comportent pas d'indications précises d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale et reposent uniquement sur la formulation "adaptation avec précaution", ou une contre-indication de principe par absence d'étude. La poursuite du développement de notre modèle MSM à des fins pré-cliniques pourrait aider les industriels à évaluer l'impact théorique de l'IRC et prévoir un nombre de sujets adéquats dans leurs études pharmacocinétiques, ainsi que l'affinage des recommandations d'utilisation aux prescripteurs. Un autre axe de développement majeur de ce modèle pourrait être la prise en compte d'autres facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale chronique tels que d'autres composés urémiques. La littérature préclinique confirme l'impact de ces toxines circulantes, cependant trop peu d'études précliniques ou cliniques rapportent encore aujourd'hui les concentrations circulantes en toxines, quel que soit le stade de l'IRC. Notre stratégie basée sur l'exploitation de données publiées se trouve ici inadéquate du fait de l'absence de données. Nous ne pouvons qu'intercéder pour la réalisation de telles études ou le développement de modèles d'estimation de la fonction rénale utilisant d'autres toxines urémiques principales comme l'urée comme covariables afin d'affiner l'estimation et raffiner les modèles d'interaction avec les fonctions physiologiques intercurrentes.

Enfin, nous avons cherché à évaluer l'impact de la voie d'abord sur les interactions médicamenteuses. De nombreux modèles PBPK se sont intéressés à cette

question, dans un soucis d'équivalences de doses d'immunosuppresseurs ou en cas d'interactions avec des antifongiques azolés, mais peu de travaux sont publiés sur une généralisation à des traitements communs et/ou non réservés à des services spécialisés. Via une approche par régression bayésienne en utilisant les ratios de contribution de chaque substrat par voie orale comme prior informatif pour notre modélisation, nous avons pu montrer la baisse de la puissance de l'interaction par le bypass du métabolisme gastro-intestinal et de l'effet de premier passage hépatique. Il reste cependant encore de nombreuses variables à étudier pour affiner nos prédictions et la prise en compte des comorbidités (cirrhose, insuffisance rénale, inflammation...) pour permettre une généralisation du modèle MSM comparable à celle existante pour les modèles en voie orale. Une validation externe de cette dernière partie sera cependant ardue, au vu du très faible nombre de données de la littérature. Ce travail ouvre également d'autres perspectives d'études sur les interactions en cas de pathologie gastro-intestinale sévère. L'impact des maladies inflammatoires chroniques, des différents types de chirurgie bariatrique, des syndromes du grêle court natifs ou chirurgicaux, etc, est encore mal étudié et les recommandations d'adaptation de posologie en cas d'instauration d'un traitement ou d'interaction médicamenteuse sont encore peu précises pour une grande majorité des molécules qui ne relèvent pas du suivi thérapeutique pharmacologique. En ayant déduit du ratio de contribution global le ratio de contribution intra-veineux, nous pourrions par la combinatoire estimer le ratio gastro-intestinal et en estimer les différentes composantes selon la localisation anatomique ou l'état de la barrière cutanéomuqueuse. De tels travaux permettraient une plus grande précision dans la prise en charge de ces populations particulières.

La gestion de la variation d'exposition au traitement, tant dues aux interactions médicamenteuses qu'aux variations pharmacocinétiques physiopathologiques est une problématique récurrente dans l'exercice médico-pharmaceutique et un défi à l'heure de la médecine personnalisée. Nous avons souhaité explorer diverses facettes de la quantification de la prédiction de l'exposition afin de présenter les grands axes qui

concernent le pharmacologue ou le clinicien dans sa pratique d'évaluation du rapport bénéfice / risque d'une prescription, à travers le choix d'une stratégie thérapeutique, l'adaptation à une comorbidité et les adaptations en cas de changement de voie d'administration. La modélisation pharmacocinétique apparaît, aujourd'hui plus que jamais, nécessaire pour aider le professionnel de santé dans sa décision à l'heure où le nombre de molécules mises sur le marché est en constante augmentation, dans une population dont l'espérance de vie moyenne augmente, ce qui dévoile aujourd'hui de nombreuses comorbidités avec lesquelles nous devons tenir compte dans la prescription. Combiné au suivi thérapeutique pharmacologique pour les molécules de marge thérapeutique étroite et/ou de cinétique non linéaire, cette approche *in silico* paraît nécessaire à la prise en charge des patients pour limiter la iatrogénie médicamenteuse, maximiser l'efficacité des traitements proposés et la qualité des soins de la médecine de précision vers laquelle nous tendons.

6 Conclusion

La prise en considération des interactions pharmacocinétiques médicamenteuses et physiopathologiques est une étape cruciale qui intéresse chaque acteur de la santé. Du design d'une étude pré-clinique à la juste prescription, l'aide à la décision pharmacologique ou la validation d'ordonnance, de nombreuses décisions reposent sur la simulation et la modélisation de ces variations d'exposition en substrat. L'appréhension de pathologies courantes telles que l'insuffisance rénale chronique et les questions de voie d'administration sont des problématiques courantes dans la prise en charge des patients. La conception d'outils pharmacologiques de modélisation de l'exposition de ces traitements à risque est une des manières de sécuriser cette prise en charge globale en offrant un résultat qualitatif et quantitatif sur l'exposition en traitement d'intérêt.

Le choix de se focaliser sur la création de modèles MSM pour évaluer le ratio d'exposition peut amener au débat, ces modèles n'étant pas exempts de défauts conceptuels. La volonté d'utiliser un modèle sans description complète des différents compartiments pharmacocinétiques nous permet cependant de garder un modèle simple – mais non simpliste – d'approche extrapolable à un grand nombre de substrats et de situations. Ces modèles sont certes moins complexes et ne permettent pas de capter toute la complexité de la clairance de certains substrats, mais ne peuvent être concurrencés dans leur flexibilité par d'autres modèles de population. Cette estimation de la variation d'exposition s'entend au niveau populationnel et ne prend pas en compte les caractères pharmacocinétiques individuels du patient. Notre estimation ne se substitue pas à un suivi thérapeutique pharmacologique nécessaire pour des traitements à marge thérapeutique étroite. Cependant, l'exploration par un modèle MSM tel que nous l'avons proposé dans l'insuffisance rénale permet d'ouvrir de nouvelles pistes de réflexion pour des travaux supplémentaires. Ces futurs travaux, comme l'exploration du rôle d'autres toxines urémiques sur la clairance rénale pourront se réaliser via bien d'autres méthodes de modélisation, comme des modèles

PBPK, en fonction des données utilisables. Ce premier modèle d'insuffisance rénale pourra ensuite être raffiné et amélioré avec des covariables prenant en compte une part de la variabilité non expliquée dans notre première étude.

La diffusion de ces travaux et l'accessibilité à tous les professionnels de santé tels que le sont aujourd'hui les modèles de DDI-predictor répond à la problématique précédemment énoncée de prévention de la iatrogénie. Permettre à chaque patient une prise en charge optimale quelle que soit la structure de soin hospitalière, ambulatoire ou de ville qui l'accueille doit être un de nos axes de réflexion lors de l'élaboration de nos modèles pharmacocinétiques. Le défi de l'accessibilité à chaque professionnel de santé désireux d'évaluer la pertinence pharmacologique et le rapport bénéfice / risque d'une prescription est encore loin d'être relevé. Là où il nous paraît prudent de réserver l'usage de modèles PBPK ou d'algorithmes de prédiction de posologies de médicaments à marge thérapeutique étroite à l'usage de pharmacologues expérimentés, nous plaçons ici pour la diffusion de l'usage de modèles MSM via des interfaces numériques « user-friendly » tels un site internet ou une application Shiny.

L'utilisation de prime abord de ce type d'applications par le prescripteur ou le dispensateur pourrait permettre une première action de prévention de la iatrogénie et une meilleure prise en charge des interactions médicamenteuses. L'enseignement dans nos facultés de médecine et de pharmacie à la prise en main de ce type d'applications et aux bases nécessaires à la compréhension de modèles simples reste encore majoritairement réservé aux étudiants du troisième cycle, du fait de multiples contraintes. Nous ne pouvons ici que plaider pour la diffusion de ces enseignements dans le tronc commun des études. Dans un monde de plus en plus connecté, dans une dynamique de médecine de pointe personnalisée et tenant compte de multiples biomarqueurs individuels, promouvoir la modélisation comme outil nécessaire – mais non suffisant – d'aide à la prescription et à la dispensation avec l'équipe de pharmacologie comme ressource pivot nous paraît aujourd'hui plus que jamais indispensable pour une prise

en charge globale et multidisciplinaire des patients.

Références

- [1] Tsuneo OMURA et Ryo SATO. “A New Cytochrome in Liver Microsomes”. en. In : *Journal of Biological Chemistry* 237.4 (avr. 1962), PC1375-PC1376. ISSN : 00219258. DOI : 10.1016/S0021-9258(18)60338-2. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925818603382> (visité le 09/08/2023).
- [2] F. Peter GUENGERICH. “Cytochrome P450 and Chemical Toxicology”. en. In : *Chem. Res. Toxicol.* 21.1 (jan. 2008). Number: 1, p. 70-83. ISSN : 0893-228X, 1520-5010. DOI : 10.1021/tx700079z. URL : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx700079z> (visité le 07/10/2019).
- [3] Jie WAN et al. “Age Might Influence the Frequency Distribution of Metoprolol Hydroxylation Polymorphism in a Chinese Population”. en. In : *Pharmacology & Toxicology* 80.4 (1997). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1600-0773.1997.tb00391.x>, p. 167-170. ISSN : 1600-0773. DOI : 10.1111/j.1600-0773.1997.tb00391.x. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0773.1997.tb00391.x> (visité le 14/02/2023).
- [4] Saskia N. de WILDT et al. “Cytochrome P450 3A: Ontogeny and Drug Disposition”. en. In : *Clinical Pharmacokinetics* 37.6 (1999). Number: 6, p. 485-505. ISSN : 0312-5963. DOI : 10.2165/00003088-199937060-00004. URL : <http://link.springer.com/10.2165/00003088-199937060-00004> (visité le 01/10/2019).
- [5] Olavi PELKONEN et al. “Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status”. en. In : *Arch Toxicol* 82.10 (oct. 2008). Number: 10, p. 667-715. ISSN : 0340-5761, 1432-0738. DOI : 10.1007/s00204-008-0332-8. URL : <http://link.springer.com/10.1007/s00204-008-0332-8> (visité le 07/10/2019).
- [6] Florian LEMAITRE. “Yes We Can (Use Nirmatrelvir/Ritonavir Even in High Immunological Risk Patients Treated with Immunosuppressive Drugs)!” en.

- In : *Clin Pharmacokinet* (juill. 2022). ISSN : 1179-1926. DOI : 10.1007/s40262-022-01158-7. URL : <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01158-7> (visité le 28/07/2022).
- [7] Jiezhong CHEN et Kenneth RAYMOND. “Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor”. In : *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 5.1 (fév. 2006), p. 3. ISSN : 1476-0711. DOI : 10.1186/1476-0711-5-3. URL : <https://doi.org/10.1186/1476-0711-5-3> (visité le 02/02/2023).
- [8] Fumiyoshi YAMASHITA et al. “Modeling of Rifampicin-Induced CYP3A4 Activation Dynamics for the Prediction of Clinical Drug-Drug Interactions from In Vitro Data”. en. In : *PLOS ONE* 8.9 (sept. 2013). Publisher: Public Library of Science, e70330. ISSN : 1932-6203. DOI : 10.1371/journal.pone.0070330. URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0070330> (visité le 02/02/2023).
- [9] Akihiro HISAKA et al. “Theoretical Considerations on Quantitative Prediction of Drug-Drug Interactions”. In : *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 25.1 (2010), p. 48-61. DOI : 10.2133/dmpk.25.48.
- [10] Sylvain GOUTELLE et al. “In Vivo Quantitative Prediction of the Effect of Gene Polymorphisms and Drug Interactions on Drug Exposure for CYP2C19 Substrates”. en. In : *AAPS J* 15.2 (avr. 2013). Number: 2, p. 415-426. ISSN : 1550-7416. DOI : 10.1208/s12248-012-9431-9. URL : <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9431-9> (visité le 26/11/2019).
- [11] Julie STEELANDT et al. “A Prediction Model of Drug Exposure in Cirrhotic Patients According to Child–Pugh Classification”. en. In : *Clin Pharmacokinet* 54.12 (déc. 2015). Number: 12, p. 1245-1258. ISSN : 1179-1926. DOI : 10.1007/s40262-015-0288-9. URL : <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0288-9> (visité le 26/11/2019).

- [12] Ryuta ASAUMI et al. “Comprehensive PBPK Model of Rifampicin for Quantitative Prediction of Complex Drug-Drug Interactions: CYP3A/2C9 Induction and OATP Inhibition Effects”. en. In : *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 7.3 (2018). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/psp4.12275> p. 186-196. ISSN : 2163-8306. DOI : 10 . 1002 / psp4 . 12275. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/psp4.12275> (visité le 18/03/2023).
- [13] Jodi M. MAGLICH et al. “Nuclear Pregnane X Receptor and Constitutive Androstane Receptor Regulate Overlapping but Distinct Sets of Genes Involved in Xenobiotic Detoxification”. en. In : *Mol Pharmacol* 62.3 (sept. 2002). Publisher: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Section: Article, p. 638-646. ISSN : 0026-895X, 1521-0111. DOI : 10.1124/mol.62.3.638. URL : <https://molpharm.aspetjournals.org/content/62/3/638> (visité le 01/02/2023).
- [14] A. F. WIDMER et al. “Correlation between In Vivo and In Vitro Efficacy of Antimicrobial Agents against Foreign Body Infections”. In : *The Journal of Infectious Diseases* 162.1 (juill. 1990), p. 96-102. ISSN : 0022-1899. DOI : 10.1093/infdis/162.1.96. URL : <https://doi.org/10.1093/infdis/162.1.96> (visité le 09/02/2023).
- [15] Mark BELDMAN et al. “If, When, and How to Use Rifampin in Acute Staphylococcal Periprosthetic Joint Infections, a Multicentre Observational Study”. In : *Clinical Infectious Diseases* 73.9 (nov. 2021), p. 1634-1641. ISSN : 1058-4838. DOI : 10.1093/cid/ciab426. URL : <https://doi.org/10.1093/cid/ciab426> (visité le 09/02/2023).
- [16] Conan MACDOUGALL et al. “Systematic review of drug–drug interactions between rifamycins and anticoagulant and antiplatelet agents and considerations for management”. en. In : *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 42.4 (2022). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/p> p. 343-361. ISSN : 1875-9114. DOI : 10 . 1002 / phar . 2672. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/phar.2672> (visité le 18/03/2023).

//onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/phar.2672 (visité le 10/02/2023).

- [17] Samantha ABEL et al. “Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers”. en. In : *British Journal of Clinical Pharmacology* 65.s1 (2008). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2125.2008.03134.x>, p. 38-46. ISSN : 1365-2125. DOI : 10.1111/j.1365-2125.2008.03134.x. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2125.2008.03134.x> (visité le 31/01/2023).
- [18] M. GHANNAD et al. “A drug interaction study investigating the effect of Rifabutin on the pharmacokinetics of Maraviroc in healthy subjects”. en. In : *PLOS ONE* 14.10 (oct. 2019). Publisher: Public Library of Science, e0223969. ISSN : 1932-6203. DOI : 10.1371/journal.pone.0223969. URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0223969> (visité le 31/01/2023).
- [19] Donald W. COCKCROFT et Henry GAULT. “Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine”. Anglais. In : *NEF* 16.1 (1976). Number: 1 Publisher: Karger Publishers, p. 31-41. ISSN : 1660-8151, 2235-3186. DOI : 10.1159/000180580. URL : <https://www.karger.com/Article/FullText/180580> (visité le 06/05/2020).
- [20] Andrew S. LEVEY et al. “Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)”. English. In : *Kidney International* 67.6 (juin 2005). Number: 6 Publisher: Elsevier, p. 2089-2100. ISSN : 0085-2538. DOI : 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x. URL : [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)50698-4/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)50698-4/abstract) (visité le 28/01/2021).
- [21] Rumezsa KAZANCIOĞLU. “Risk factors for chronic kidney disease: an update”. English. In : *Kidney Int Suppl* 3.4 (déc. 2013). Publisher: Elsevier, p. 368-371. ISSN : 2157-1716, 2157-1724. DOI : 10.1038/kisup.2013.79. URL : <https://doi.org/10.1038/kisup.2013.79>

[//www.kisupplements.org/article/S2157-1716\(15\)31173-4/fulltext](http://www.kisupplements.org/article/S2157-1716(15)31173-4/fulltext)
(visité le 11/01/2022).

- [22] Nicholas DREY et al. “A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease”. English. In : *American Journal of Kidney Diseases* 42.4 (oct. 2003). Publisher: Elsevier, p. 677-684. ISSN : 0272-6386, 1523-6838. DOI : 10.1016/S0272-6386(03)00916-8. URL : [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(03\)00916-8/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(03)00916-8/fulltext) (visité le 11/01/2022).
- [23] Andrew S. LEVEY et al. “A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation”. In : *Ann Intern Med* 130.6 (mars 1999). Publisher: American College of Physicians, p. 461-470. ISSN : 0003-4819. DOI : 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002. URL : <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002> (visité le 28/09/2021).
- [24] Matthew A. LADDA et Kerry B. GORALSKI. “The Effects of CKD on Cytochrome P450-Mediated Drug Metabolism”. en. In : *Advances in Chronic Kidney Disease* 23.2 (mars 2016). Number: 2, p. 67-75. ISSN : 15485595. DOI : 10.1053/j.ackd.2015.10.002. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1548559515001408> (visité le 10/10/2019).
- [25] Pavel A. ARONOV et al. “Colonic Contribution to Uremic Solutes”. en. In : *JASN* 22.9 (sept. 2011). Publisher: American Society of Nephrology Section: Clinical Research, p. 1769-1776. ISSN : 1046-6673, 1533-3450. DOI : 10.1681/ASN.2010121220. URL : <https://jasn.asnjournals.org/content/22/9/1769> (visité le 18/02/2022).
- [26] Raymond VANHOLDER et al. “A Bench to Bedside View of Uremic Toxins”. en. In : *JASN* 19.5 (mai 2008). Publisher: American Society of Nephrology Section: UP FRONT MATTERS, p. 863-870. ISSN : 1046-6673, 1533-3450.

DOI : 10.1681/ASN.2007121377. URL : <https://jasn.asnjournals.org/content/19/5/863> (visité le 17/02/2022).

- [27] R. VANHOLDER et al. “Uremic Toxicity: Present State of the Art”. en. In : *Int J Artif Organs* 24.10 (oct. 2001). Publisher: SAGE Publications Ltd STM, p. 695-725. ISSN : 0391-3988. DOI : 10.1177/039139880102401004. URL : <https://doi.org/10.1177/039139880102401004> (visité le 17/02/2022).
- [28] Flore DURANTON et al. “Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins”. en. In : *JASN* 23.7 (juill. 2012). Number: 7, p. 1258-1270. ISSN : 1046-6673, 1533-3450. DOI : 10.1681/ASN.2011121175. URL : <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2011121175> (visité le 10/10/2019).
- [29] A P VAN PEER et F M BELPAIRE. “Hepatic oxidative drug metabolism in rats with experimental renal failure”. eng. In : *Arch Int Pharmacodyn Ther* 228.2 (août 1977), p. 180-183. ISSN : 0003-9780.
- [30] Sean E. PATTERSON et Victor H. COHN. “Hepatic drug metabolism in rats with experimental chronic renal failure”. en. In : *Biochemical Pharmacology* 33.5 (mars 1984), p. 711-716. ISSN : 0006-2952. DOI : 10.1016/0006-2952(84)90451-9. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006295284904519> (visité le 14/02/2023).
- [31] Carl GUÉVIN et al. “Down-regulation of hepatic cytochrome P450 in chronic renal failure: role of uremic mediators”. en. In : *British Journal of Pharmacology* 137.7 (2002). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1038/sj.bjp.0704951>, p. 1039-1046. ISSN : 1476-5381. DOI : 10.1038/sj.bjp.0704951. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/sj.bjp.0704951> (visité le 22/02/2023).
- [32] Bhaskar REGE et al. “Down-Regulation of Hepatic CYP3A in Chronic Renal Insufficiency”. en. In : *Pharm Res* 20.10 (oct. 2003), p. 1600-1606. ISSN : 1573-904X. DOI : 10.1023/A:1026135317578. URL : <https://doi.org/10.1023/A:1026135317578> (visité le 22/02/2023).

- [33] Ae K. LEE et al. “Pharmacokinetics of clarithromycin in rats with acute renal failure induced by uranyl nitrate”. en. In : *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 25.6 (2004). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bdd.409>, p. 273-282. ISSN : 1099-081X. DOI : 10.1002/bdd.409. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdd.409> (visité le 22/02/2023).
- [34] Thomas J. VELENOSI et al. “Decreased nuclear receptor activity and epigenetic modulation associates with down-regulation of hepatic drug-metabolizing enzymes in chronic kidney disease”. In : *The FASEB Journal* 28.12 (sept. 2014). Number: 12, p. 5388-5397. ISSN : 0892-6638. DOI : 10.1096/fj.14-258780. URL : <https://www.fasebj.org/doi/10.1096/fj.14-258780> (visité le 20/11/2019).
- [35] V. L. LANCHOTE, W. C. PING et S. R. C. J. SANTOS. “Influence of renal failure on cytochrome P450 activity in hypertensive patients using a “cocktail” of antipyrine and nifedipine”. en. In : *E J Clin Pharmacol* 50.1 (avr. 1996), p. 83-89. ISSN : 1432-1041. DOI : 10.1007/s002280050073. URL : <https://doi.org/10.1007/s002280050073> (visité le 14/02/2023).
- [36] L. JORDÖ et al. “Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Metoprolol in Patients with Impaired Renal Function”. en. In : *Clin Pharmacokinet* 5.2 (mars 1980). Number: 2, p. 169-180. ISSN : 1179-1926. DOI : 10.2165/00003088-198005020-00004. URL : <https://doi.org/10.2165/00003088-198005020-00004> (visité le 06/05/2020).
- [37] G. D. DOYLE et al. “The pharmacokinetics of paroxetine in renal impairment”. en. In : *Acta Psychiatrica Scandinavica* 80.S350 (1989). Number: S350, p. 89-90. ISSN : 1600-0447. DOI : 10.1111/j.1600-0447.1989.tb07181.x. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0447.1989.tb07181.x> (visité le 16/01/2020).
- [38] Melanie S. JOY et al. “In Vivo Alterations in Drug Metabolism and Transport Pathways in Patients with Chronic Kidney Diseases”. en. In : *Pharmacother-*

- rapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 34.2 (2014).
Number: 2, p. 114-122. ISSN : 1875-9114. DOI : 10.1002/phar.1347. URL :
<https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/phar.1347> (visité le 16/01/2020).
- [39] Nj LIPTROTT et al. “The impact of cytokines on the expression of drug transporters, cytochrome P450 enzymes and chemokine receptors in human PBMC”. en. In : *British Journal of Pharmacology* 156.3 (2009). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1476-5381.2008.00050.x>, p. 497-508. ISSN : 1476-5381. DOI : 10.1111/j.1476-5381.2008.00050.x. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1476-5381.2008.00050.x> (visité le 13/02/2023).
- [40] Edward T. MORGAN et al. “Regulation of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Infection, Inflammation, and Cancer”. en. In : *Drug Metab Dispos* 36.2 (fév. 2008). Number: 2, p. 205-216. ISSN : 0090-9556, 1521-009X. DOI : 10.1124/dmd.107.018747. URL : <http://dmd.aspetjournals.org/content/36/2/205> (visité le 10/10/2019).
- [41] Josée MICHAUD et al. “Effects of serum from patients with chronic renal failure on rat hepatic cytochrome P450”. en. In : *British Journal of Pharmacology* 144.8 (avr. 2005). Number: 8, p. 1067-1077. ISSN : 00071188, 14765381. DOI : 10.1038/sj.bjp.0706138. URL : <http://doi.wiley.com/10.1038/sj.bjp.0706138> (visité le 10/10/2019).
- [42] Hiroshi WATANABE et al. “Parathyroid hormone contributes to the down-regulation of cytochrome P450 3A through the cAMP/PI3K/PKC/PKA/NF- κ B signaling pathway in secondary hyperparathyroidism”. en. In : *Biochemical Pharmacology* 145 (déc. 2017), p. 192-201. ISSN : 0006-2952. DOI : 10.1016/j.bcp.2017.08.016. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295217305439> (visité le 20/11/2019).

- [43] Judith NAUD et al. “Effects of Chronic Renal Failure on Brain Cytochrome P450 in Rats”. en. In : *Drug Metab Dispos* 44.8 (août 2016). Publisher: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Section: Article, p. 1174-1179. ISSN : 0090-9556, 1521-009X. DOI : 10.1124/dmd.116.070052. URL : <https://dmd.aspetjournals.org/content/44/8/1174> (visité le 27/02/2023).
- [44] D. TRAORÉ et al. “Étude épidémio-clinique de l’hyperparathyroïdie secondaire à l’insuffisance rénale chronique dans le service de néphrologie et d’hémodialyse du CHU du Point G”. fr. In : *Annales d’Endocrinologie*. 32e Congrès de la Société Française d’Endocrinologie 76.4 (sept. 2015). Number: 4, p. 479-480. ISSN : 0003-4266. DOI : 10.1016/j.ando.2015.07.599. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003426615007374> (visité le 20/11/2019).
- [45] Xinsheng GU et al. “Role of NF-B in Regulation of PXR-mediated Gene Expression A MECHANISM FOR THE SUPPRESSION OF CYTOCHROME P-450 3A4 BY PROINFLAMMATORY AGENTS”. en. In : *J. Biol. Chem.* 281.26 (juin 2006). Number: 26, p. 17882-17889. ISSN : 0021-9258, 1083-351X. DOI : 10.1074/jbc.M601302200. URL : <http://www.jbc.org/content/281/26/17882> (visité le 20/11/2019).
- [46] Tianrong XUN et al. “Advanced oxidation protein products downregulate CYP1A2 and CYP3A4 expression and activity via the NF-B-mediated signaling pathway in vitro and in vivo”. English. In : *Laboratory Investigation* 101.9 (sept. 2021). Publisher: Elsevier, p. 1197-1209. ISSN : 0023-6837, 1530-0307. DOI : 10.1038/s41374-021-00610-9. URL : [https://li.uscap.org/article/S0023-6837\(22\)00581-5/fulltext](https://li.uscap.org/article/S0023-6837(22)00581-5/fulltext) (visité le 27/02/2023).
- [47] Laetitia DOU et al. “Aryl hydrocarbon receptor is activated in patients and mice with chronic kidney disease”. English. In : *Kidney International* 93.4 (avr. 2018). Number: 4, p. 986-999. ISSN : 0085-2538. DOI : 10.1016/j.kint.2017.

- 11.010. URL : [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(17\)30826-8/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(17)30826-8/abstract) (visité le 07/10/2019).
- [48] Kyra J. BARNES et al. "Inhibition of human drug-metabolising cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in vitro by uremic toxins". en. In : *Eur J Clin Pharmacol* 70.9 (sept. 2014). Number: 9, p. 1097-1106. ISSN : 1432-1041. DOI : 10.1007/s00228-014-1709-7. URL : <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1709-7> (visité le 20/11/2019).
- [49] Hong LIU et al. *The Uremic Toxin Indoxyl-3-Sulfate Induces CYP1A2 In Primary Human Hepatocytes*. en. Text. 2016. URL : <https://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/dml/2016/00000010/00000003/art00008> (visité le 10/10/2019).
- [50] Jun-ichi KUSABA et al. "Comparative study on altered hepatic metabolism of CYP3A substrates in rats with glycerol-induced acute renal failure". en. In : *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 33.1 (2012). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdd.1774>. p. 22-29. ISSN : 1099-081X. DOI : 10.1002/bdd.1774. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdd.1774> (visité le 23/02/2023).
- [51] Masayuki TSUJIMOTO et al. "Possibility of Decrease in CYP1A2 Function in Patients With End-Stage Renal Disease". en. In : *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 18.2 (2014). Number: 2, p. 174-180. ISSN : 1744-9987. DOI : 10.1111/1744-9987.12100. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1744-9987.12100> (visité le 10/10/2019).
- [52] Mélina DANI et al. "Down-Regulation of Liver Drug-Metabolizing Enzymes in a Murine Model of Chronic Renal Failure". en. In : *Drug Metab Dispos* 38.3 (mars 2010). Publisher: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Section: Short Communication, p. 357-360. ISSN : 0090-9556, 1521-009X. DOI : 10.1124/dmd.109.029991. URL : <https://dmd.aspetjournals.org/content/38/3/357> (visité le 23/02/2023).

- [53] Judith NAUD et al. “Effects of Chronic Renal Failure on Kidney Drug Transporters and Cytochrome P450 in Rats”. en. In : *Drug Metab Dispos* 39.8 (août 2011). Publisher: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Section: Article, p. 1363-1369. ISSN : 0090-9556, 1521-009X. DOI : 10.1124/dmd.111.039115. URL : <https://dmd.aspetjournals.org/content/39/8/1363> (visité le 23/02/2023).
- [54] Catherine K. YEUNG et al. “Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport”. In : *Kidney International* 85.3 (mars 2014). Number: 3, p. 522-528. ISSN : 0085-2538. DOI : 10.1038/ki.2013.399. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815562339> (visité le 10/10/2019).
- [55] K. ROWLAND YEO et al. “Prediction of time-dependent CYP3A4 drug–drug interactions by physiologically based pharmacokinetic modelling: Impact of inactivation parameters and enzyme turnover”. en. In : *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 43.3 (juin 2011), p. 160-173. ISSN : 0928-0987. DOI : 10.1016/j.ejps.2011.04.008. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098711001035> (visité le 15/07/2023).
- [56] Karen ROWLAND-YEO et al. “Modeling and predicting drug pharmacokinetics in patients with renal impairment”. In : *Expert Review of Clinical Pharmacology* 4.2 (mars 2011). Number: 2 Publisher: Taylor & Francis _eprint: <https://doi.org/10.1586/ecp.10.143>, p. 261-274. ISSN : 1751-2433. DOI : 10.1586/ecp.10.143. URL : <https://doi.org/10.1586/ecp.10.143> (visité le 04/05/2020).
- [57] Amin ROSTAMI-HODJEGAN et Geoff TUCKER. “‘In silico’ simulations to assess the ‘in vivo’ consequences of ‘in vitro’ metabolic drug–drug interactions”. en. In : *Drug Discovery Today: Technologies* 1.4 (déc. 2004), p. 441-448. ISSN : 1740-6749. DOI : 10.1016/j.ddtec.2004.10.002. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S174067490400037X> (visité le 24/02/2022).

- [58] K. YOSHIDA et al. “Systematic and quantitative assessment of the effect of chronic kidney disease on CYP2D6 and CYP3A4/5”. en. In : *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 100.1 (2016). _eprint: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cpt.1337>, p. 75-87. ISSN : 1532-6535. DOI : <https://doi.org/10.1002/cpt.337>. URL : <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.337> (visité le 24/03/2021).
- [59] Ming-Liang TAN et al. “Effect of Chronic Kidney Disease on Nonrenal Elimination Pathways: A Systematic Assessment of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and OATP”. en. In : *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 103.5 (2018). Number: 5, p. 854-867. ISSN : 1532-6535. DOI : 10.1002/cpt.807. URL : <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.807> (visité le 10/10/2019).
- [60] Andrew HyoungJin KIM et al. “Assessment of Hepatic Cytochrome P450 3A Activity Using Metabolic Markers in Patients with Renal Impairment”. English. In : *Journal of Korean Medical Science* 33.53 (oct. 2018). ISSN : 1598-6357. DOI : 10.3346/jkms.2018.33.e298. URL : <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e298> (visité le 27/02/2023).
- [61] Hiroyuki TAKITA et al. “Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling of Creatinine-Drug Interactions in the Chronic Kidney Disease Population”. en. In : *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 9.12 (2020). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/psp4.12566>, p. 695-706. ISSN : 2163-8306. DOI : 10.1002/psp4.12566. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/psp4.12566> (visité le 27/02/2022).
- [62] Morgan A. BUTROVICH et al. “Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Evaluate the Impact of Chronic Kidney Disease on CYP3A4-Mediated Metabolism of Saxagliptin”. en. In : *The Journal of Clinical Pharmacology* 62.8 (2022). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jcph.2043>, p. 1018-1029. ISSN : 1552-4604. DOI : 10.1002/jcph.2043. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.2043>

//onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.2043 (visité le 27/02/2023).

- [63] Eleanor J. GUEST et al. “Critique of the Two-Fold Measure of Prediction Success for Ratios: Application for the Assessment of Drug-Drug Interactions”. en. In : *Drug Metab Dispos* 39.2 (fév. 2011). Publisher: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Section: Short Communication, p. 170-173. ISSN : 0090-9556, 1521-009X. DOI : 10.1124/dmd.110.036103. URL : <https://dmd.aspetjournals.org/content/39/2/170> (visité le 27/02/2023).
- [64] Rosarelis TORRES, William G. KRAMER et Paolo BAROLDI. “Pharmacokinetics of the dual melatonin receptor agonist tasimelteon in subjects with hepatic or renal impairment”. en. In : *The Journal of Clinical Pharmacology* 55.5 (2015). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jcph.440>, p. 525-533. ISSN : 1552-4604. DOI : 10.1002/jcph.440. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.440> (visité le 10/03/2022).
- [65] Edmund J. LAMB et al. “Estimating kidney function in adults using formulae”. eng. In : *Ann. Clin. Biochem.* 42.Pt 5 (sept. 2005). Number: Pt 5, p. 321-345. ISSN : 0004-5632. DOI : 10.1258/0004563054889936.
- [66] Tim ELLAM. “Increased tubular creatinine secretion by remnant nephrons—unexplained but informative?” en. In : *NDT Plus* 4.2 (avr. 2011). Number: 2 Publisher: Oxford Academic, p. 138-139. ISSN : 1753-0784. DOI : 10.1093/ndtplus/sfq215. URL : <https://academic.oup.com/ckj/article/4/2/138/329855> (visité le 06/05/2020).
- [67] C. CARBONNEL et al. “Quelle méthode d’évaluation de la fonction rénale utiliser chez le sujet âgé hospitalisé en unité de court séjour gériatrique ? Comparaison de quatre méthodes”. fr. In : *La Revue de Médecine Interne* 29.5 (mai 2008). Number: 5, p. 364-369. ISSN : 0248-8663. DOI : 10.1016/j.revmed.

2007.12.008. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866307013781> (visité le 06/05/2020).

- [68] “Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function”. en. In : (), p. 15.
- [69] M. INGELMAN-SUNDBERG. “Genetic polymorphisms of cytochrome P 450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity”. en. In : *The Pharmacogenomics Journal* 5.1 (fév. 2005). Number: 1 Publisher: Nature Publishing Group, p. 6-13. ISSN : 1473-1150. DOI : 10.1038/sj.tpj.6500285. URL : <https://www.nature.com/articles/6500285> (visité le 07/05/2020).
- [70] YOSHIKI TAKESUE et RYO SATO. “Enzyme Distribution in Subcellular Fractions of Intestinal Mucosal Cells”. In : *The Journal of Biochemistry* 64.6 (déc. 1968), p. 873-883. ISSN : 0021-924X. DOI : 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a128969. URL : <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a128969> (visité le 17/04/2023).
- [71] P. B. WATKINS et al. “Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man.” en. In : *J Clin Invest* 80.4 (oct. 1987). Publisher: American Society for Clinical Investigation, p. 1029-1036. ISSN : 0021-9738. DOI : 10.1172/JCI113156. URL : <https://www.jci.org/articles/view/113156> (visité le 28/10/2021).
- [72] Mary F. PAINE et al. “Characterization of Interintestinal and Intraintestinal Variations in Human CYP3A-Dependent Metabolism”. en. In : *J Pharmacol Exp Ther* 283.3 (déc. 1997). Publisher: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Section: DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, p. 1552-1562. ISSN : 0022-3565, 1521-0103. URL : <https://jpet.aspetjournals.org/content/283/3/1552> (visité le 01/06/2023).
- [73] Qing-Yu ZHANG et al. “Characterization of Human Small Intestinal Cytochromes P-450”. en. In : *Drug Metab Dispos* 27.7 (juill. 1999). Publisher: Ame-

- rican Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Section: Article, p. 804-809. ISSN : 0090-9556, 1521-009X. URL : <https://dmd.aspetjournals.org/content/27/7/804> (visité le 01/06/2023).
- [74] Jiunn H LIN et Anthony YH LU. “Interindividual Variability in Inhibition and Induction of Cytochrome P450 Enzymes”. In : *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 41.1 (2001). _eprint: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.535>, p. 535-567. DOI : 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.535. URL : <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.535> (visité le 02/06/2023).
- [75] Alexia GRANGEON et al. “Determination of CYP450 Expression Levels in the Human Small Intestine by Mass Spectrometry-Based Targeted Proteomics”. en. In : *International Journal of Molecular Sciences* 22.23 (jan. 2021). Number: 23 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 12791. ISSN : 1422-0067. DOI : 10.3390/ijms222312791. URL : <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/12791> (visité le 01/06/2023).
- [76] Peggy SMITH-BARBARO, Debra HANSON et Bandaru S. REDDY. “Effect of fat and microflora on hepatic, small intestinal and colonic HMG CoA reductase, cytochrome P450 and cytochrome B5”. en. In : *Lipids* 16.3 (1981). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1007/BF02535436>, p. 183-188. ISSN : 1558-9307. DOI : 10.1007/BF02535436. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1007/BF02535436> (visité le 05/06/2023).
- [77] Adam S DARWICH et al. “A mechanistic pharmacokinetic model to assess modified oral drug bioavailability post bariatric surgery in morbidly obese patients: interplay between CYP3A gut wall metabolism, permeability and dissolution”. In : *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 64.7 (juill. 2012), p. 1008-1024. ISSN : 0022-3573. DOI : 10.1111/j.2042-7158.2012.01538.x. URL : <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01538.x> (visité le 14/07/2023).

- [78] J. C. KOLARS et al. “First-pass metabolism of cyclosporin by the gut”. English. In : *The Lancet* 338.8781 (déc. 1991). Publisher: Elsevier, p. 1488-1490. ISSN : 0140-6736, 1474-547X. DOI : 10.1016/0140-6736(91)92302-I. URL : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736\(91\)92302-I/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736(91)92302-I/fulltext) (visité le 05/06/2023).
- [79] Mary F. HEBERT et al. “Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction”. en. In : *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 52.5 (1992). _eprint: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1038/clpt.1992.171>, p. 453-457. ISSN : 1532-6535. DOI : 10.1038/clpt.1992.171. URL : <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.1992.171> (visité le 03/08/2021).
- [80] M. F. FROMM et al. “Differential induction of prehepatic and hepatic metabolism of verapamil by rifampin”. en. In : *Hepatology* 24.4 (1996). _eprint: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.510240407>, p. 796-801. ISSN : 1527-3350. DOI : 10.1002/hep.510240407. URL : <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.510240407> (visité le 09/08/2021).
- [81] Aleksandra GALETIN et al. “Maximal Inhibition of Intestinal First-Pass Metabolism as a Pragmatic Indicator of Intestinal Contribution to the Drug-Drug Interactions for CYP3A4 Cleared Drugs”. en. In : *Current Drug Metabolism* 8.7 (), p. 685-693. URL : <https://www.eurekaselect.com/article/4892> (visité le 14/07/2023).
- [82] Sebastian FRECHEN et al. “A Semiphysiological Population Pharmacokinetic Model for Dynamic Inhibition of Liver and Gut Wall Cytochrome P450 3A by Voriconazole”. en. In : *Clin Pharmacokinet* 52.9 (sept. 2013), p. 763-781. ISSN : 1179-1926. DOI : 10.1007/s40262-013-0070-9. URL : <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0070-9> (visité le 14/07/2023).

- [83] Zi-ran LI et al. “Individual dose recommendations for drug interaction between tacrolimus and voriconazole in adult liver transplant recipients: A semi-physiologically based population pharmacokinetic modeling approach”. en. In : *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 184 (mai 2023), p. 106405. ISSN : 0928-0987. DOI : 10 . 1016 / j . ejps . 2023 . 106405. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098723000362> (visité le 14/07/2023).