

Gérard Flesch
Patrick Brunel
Guy Meno-Tetang

Préface du
Professeur William J. Jusko

Voyage au cœur de la relation dose-réponse du médicament

Une approche quantitative et intégrée
du développement du médicament
en vue d'une utilisation optimale

Voyage au cœur de la relation dose-réponse du médicament

**Une approche quantitative et intégrée
du développement du médicament
en vue d'une utilisation optimale**

**GÉRARD FLESC, PATRICK BRUNEL,
GUY MENO-TETANG**

Préface du professeur William J. Jusko

Imprimé en France

ISBN : 978-2-7598-1628-6

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

© EDP Sciences 2016

Les auteurs

Gérard Flesch est titulaire d'un doctorat ès sciences pluridisciplinaires effectué dans le laboratoire du professeur Michel Rohmer enseignant à l'université Louis Pasteur à Strasbourg. Après avoir été en charge de laboratoires de pharmacocinétique à Ciba-Geigy en 1987, il a occupé un poste de pharmacologue clinicien en neurosciences. Depuis 2002, il est membre du groupe de modélisation et simulation à Novartis. Il enseigne également la modélisation dans plusieurs universités et grandes écoles. Ses principaux domaines d'activités sont la modélisation PK/PD des courbes de dose-réponse et d'utilité du dépôt pulmonaire de composés inhalés et d'inhibiteurs de facteur de croissance impliqué dans des pathologies rétinienues. Il s'intéresse également à d'autres aspects de la pharmacométrie tels que les méta-analyses basées sur des données de la littérature et la prédiction de la disposition des molécules basées sur des descripteurs chimiques.



Patrick Brunel a étudié la médecine à l'université René Descartes à Paris où il obtiendra son doctorat. Il s'est ensuite spécialisé en cardiologie et maladies vasculaires avant d'étudier la pharmacologie clinique en obtenant un master en sciences. Il a travaillé au Centre de recherche sur l'hypertension artérielle du professeur Michel Safar à l'hôpital Broussais, à Paris, sur la compliance aortique durant son internat des hôpitaux. Il rejoindra en 1987 les laboratoires Ciba-Geigy à Bâle dans le département du professeur Joël Ménard comme pharmacologue clinicien. Il assumera ensuite des responsabilités diverses en tant qu'expert clinique cardiovasculaire au sein du Développement de Novartis à Bâle, puis à Tokyo et à Paris. Il exerce actuellement la fonction de directeur exécutif



en charge des produits cardiovasculaires aux Affaires médicales. Il est également chargé des cours de pharmacocinétique et de pharmacodynamie au sein de l'Association des médecins des industries des produits de santé. Ses principaux domaines de recherche sont l'effet des médicaments sur la pression artérielle et la rigidité artérielle chez l'hypertendu ainsi que la pharmacologie du système rénine-angiotensine-aldostérone.



Guy Meno-Tetang a étudié la pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) et la pharmacologie, à l'université de l'État de New York à Buffalo, dans le laboratoire du professeur William J. Jusko. Il est titulaire d'un doctorat en sciences pharmaceutiques et a commencé sa carrière professionnelle en 1996 à Wyeth Pharmaceuticals à Pearl River, New York. De 1999 à 2005, il a été membre du groupe de modélisation à Novartis, Bâle. De 2005 à 2007, il a travaillé chez Merck-Serono à Genève en tant que pharmacologue clinicien. De 2007 à mars 2015, il a occupé la fonction de directeur dans le groupe de modélisation en immuno-inflammation chez Glaxo-Smith-Kline à Londres. Il travaille depuis le 1^{er} avril 2015 pour la compagnie UCB Pharmaceuticals à Slough au Royaume Uni. Guy Meno-Tetang est également directeur du module de PK/PD à la faculté de médecine de l'Université de Berne en Suisse. Son domaine de spécialisation est le développement de modèles PK/PD physiologiques en immunologie et inflammation.

Le contenu de ce livre n'engage que ses auteurs.

An abstract painting featuring a face on the right side, rendered in soft, blended colors of pink, green, and yellow. The face appears to be looking towards the left. The background is filled with textured, brushstrokes in various shades of green, yellow, and pink, suggesting foliage or a natural setting. The overall style is impressionistic and expressive.

Dédicace

Ce livre est dédié à nos épouses, Arlette, Véronique et Évelyne, en témoignage de la patience infinie dont elles ont fait preuve durant la rédaction de cet ouvrage et pour leur soutien indéfectible qui nous a permis de mener ce projet à son terme.



Préface

The field of quantitative pharmacology has blossomed over the past 25 years with many advancements in understanding the basic mechanisms and physicochemical and physiological processes that govern the disposition (pharmacokinetics) and actions (pharmacodynamics, clinical pharmacology) of drugs in the body. The authors have performed most admirably in assessing the vast literature that has grown and providing the key principles, relationships, and examples needed to understand the connections between the dose of drug administered and the resultant responses.

**to understand
the connections
between the dose
of drug
administered
and the resultant
responses...**

This book appears to approach every important and relevant pharmacological concept and clearly explain how drugs work from the molecular to the whole body level. An array of excellent examples of drug properties and behaviors are portrayed in the great many tables and figures with selections of the properties of many classical small molecule compounds as well as newer therapeutic modalities such as monoclonal antibodies. The key equations and models utilized in pharmacokinetics and pharmacodynamics are provided with standard symbols and terminology; they are explained lucidly with graphical depictions and sometimes Berkeley Madonna codes for further simulations. The various sources of variability in drug responses such as pharmacogenetics, age, and disease are considered. Ample references are cited ranging from the classical literature to very recent publications.

Pharmacists, physicians, and biomedical scientists from various fields will find this book of great value in understanding the full range of factors controlling drug properties and responses and the quantitative rela-


tionships that provide the mathematical language of the sciences of pharmaceuticals and clinical pharmacology. This treatise should serve nicely as both a highly instructive academic text as well as a concise reference for many topics.

William J. Jusko, PhD
SUNY Distinguished Professor of Pharmaceutical Sciences
University at Buffalo, New York

**comprendre
les liens entre
la dose du
médicament
administrée
au patient et
les réponses qui
en résultent...**

Le domaine de la pharmacologie quantitative s'est développé au cours du dernier quart de siècle avec de nombreux progrès dans la compréhension des mécanismes de base et des processus physico-chimiques et physiologiques qui gouvernent la disposition (pharmacocinétique) et les effets (pharmacodynamie, pharmacologie clinique) des médicaments dans le corps. Les auteurs ont très admirablement réussi à évaluer la littérature énorme qui s'est amassée et à déterminer les principes-clés, les rapports et les exemples nécessaires pour comprendre les liens entre la dose du médicament administré au patient et les réponses qui en résultent.

Ce livre aborde tous les concepts pharmacologiques importants et pertinents et explique clairement comment fonctionnent les médicaments au niveau moléculaire et dans l'organisme entier. Une série d'excellents exemples de propriétés de médicaments et de leurs effets est présentée sous forme de tableaux ou de figures, avec une sélection de propriétés de nombreuses petites molécules classiques mais également de composés thérapeutiques plus récents comme les anticorps monoclonaux. Les équations et les modèles principaux utilisés en pharmacocinétique et en pharmacodynamie sont exposés accompagnés des symboles et de la terminologie standard ; ils sont expliqués clairement, avec des représentations graphiques et parfois des codes Berkeley Madonna pour des simulations ultérieures. Les différentes sources de la variabilité de la réponse aux médicaments, telles que la pharmacogénétique, l'âge et la maladie sont prises en compte. De multiples références, de la littérature classique jusqu'aux publications les plus récentes sont citées.



Pharmaciens, médecins et spécialistes en biomédecine trouveront ce livre très utile pour comprendre l'ensemble des facteurs qui déterminent les propriétés des médicaments et les réponses consécutives à leur administration avec leur relation quantitative définie par le langage mathématique des sciences pharmaceutiques et de pharmacologie clinique.

William J. Jusko, PhD
SUNY Distinguished Professor of Pharmaceutical Sciences
University at Buffalo, New York



Remerciements


Nous tenons tout particulièrement à remercier le professeur William J. Jusko, « Distinguished » professeur de sciences pharmaceutiques à l'université de l'État de New York à Buffalo, docteur honoris causa de l'université de Paris-René Descartes, qui nous a fait l'immense honneur d'accepter de préfacier cet ouvrage. Responsable du Centre d'excellence de pharmacocinétique et de pharmacodynamie au sein de l'École de pharmacie et des sciences pharmaceutiques, ses multiples travaux et publications scientifiques en ont fait une référence internationale dans ce domaine de recherche.

Nos remerciements les plus sincères vont également aux personnes qui nous ont fait le grand honneur de nous conseiller ou d'accepter de relire notre manuscrit :

Le professeur Joël Ménard, ancien directeur général de la Santé, professeur émérite de Santé publique à la faculté de médecine de Paris-René Descartes, qui nous a fait le très grand honneur de nous conseiller scientifiquement quant à sa structure et son contenu, en souvenir des moments passés à débattre avec la passion qui le caractérise des problèmes liés à la dose-réponse du médicament.

Le professeur Jean-Louis Imbs, ancien président du Comité national de pharmacovigilance, professeur émérite de pharmacologie publique à la faculté de médecine de Strasbourg, qui, grâce à ses nombreux commentaires et suggestions a permis d'en améliorer la qualité et la pertinence.

Le professeur Bertrand Diquet, professeur du service de pharmacologie clinique, toxicologie et du Centre de pharmacovigilance du CHU d'Angers



qui nous a fait part de ses nombreux commentaires et suggestions lors de discussions aussi animées que passionnantes.

Le docteur Thierry Lavé, chef de projets en DMPK, toxicologie et modélisation (Hoffmann-La Roche, Bâle, Suisse), pour toutes ses remarques pertinentes.

Qu'ils soient tous assurés de notre sincère gratitude.

Nous tenons également à remercier Boris Flesch, qui, inlassablement et toujours avec enthousiasme et en gardant le sourire, nous a immensément aidés par sa créativité débordante et sa maîtrise des outils informatiques pour les illustrations de ce livre.

Enfin nos remerciements vont à Aliénor Vellay Berges et à Carole Flesch qui ont aussi contribué de manière diverse à l'enrichissement de cet ouvrage.



Sommaire

■ Les auteurs	3
■ Dédicace	5
■ Préface	7
■ Remerciements	11
1. Introduction	17
2. Notice du médicament	21
■ Posologie	21
■ Contre-indications	22
■ Effets secondaires	23
3. De la chimie au médicament	25
■ De l'origine de l'univers au médicament	25
■ Principes de chimie	27
■ Différents types de molécules	37
4. Développement du médicament	41
■ Définition du médicament	41
■ Phases de développement des médicaments	42
■ Approche multidisciplinaire durant les différentes phases du développement du médicament	47
■ Autorisation de mise sur le marché (AMM)	49
■ Génériques	51
5. Pharmacologie	55
■ Principes de pharmacologie	55
■ Théorie de l'interaction récepteur-médicament	56
■ Agonistes et antagonistes	63
6. Pharmacocinétique	71
■ Méthodes analytiques	71
■ Notions de physiologie utiles à la pharmacocinétique	73
■ Voies d'administration du médicament et formulations	94

7. Introduction aux biomarqueurs	101
■ Classification mécanistique des biomarqueurs	101
■ Utilisation des biomarqueurs dans le développement des médicaments	102
■ Modèles animaux des maladies	104
■ Évaluation clinique des médicaments	105
■ Localisation des biomarqueurs	106
■ Techniques de mesure des biomarqueurs	106
■ Propriétés d'un bon biomarqueur	107
■ Applicabilité des biomarqueurs aux essais de phase III	108
8. Analyse quantitative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie : la relation PK/PD	113
■ Introduction à la problématique	113
■ Principes de la modélisation mathématique : introduction à l'analyse compartimentale des données pharmacocinétiques	114
■ Rappels de mathématiques utiles pour la modélisation PK/PD	114
■ Différent types de modèles	116
■ Exemple d'un modèle pharmacocinétique utilisant une approche compartimentale	116
■ Analyse PK/PD	120
■ Exemple de la relation dose-réponse d'un antihypertenseur	133
■ Influence du niveau de base sur la réponse au médicament : l'exemple de la pression artérielle	137
■ Calcul des paramètres pharmacocinétiques	139
9. Molécules biologiques thérapeutiques	153
■ Anticorps	154
■ Pharmacodynamie des anticorps monoclonaux	166
■ Prédiction de la première dose chez l'homme pour un anticorps monoclonal. Introduction du MABEL (<i>Minimal Anticipated Biological Effect Level</i>)	168
■ Exemple de modélisation de la concentration de l'anticorps monoclonal ranibizumab dans l'œil et dans la circulation systémique	170
■ Biosimilaires	172
10. Évaluation et prédiction de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie chez l'homme	177
■ Prédiction et évaluation de l'absorption et de la disposition des médicaments	177
■ Structure chimique et disposition du médicament : exemple de l'aspirine	183
■ Relation entre structure chimique et disposition du médicament : exemple de l'oxcarbazépine	184
■ Extrapolation de la pharmacocinétique de l'animal à l'homme	186
■ Extrapolation de la pharmacodynamie de l'animal à l'homme	190
■ Principe d'utilité clinique	191

11. Modélisation de la progression de la maladie	195
12. Considérations pratiques dans la réalisation d'une étude clinique	197
■ Critères d'inclusion dans une étude clinique	197
■ Teneur de la forme galénique	198
■ Doses administrées	198
■ Méthodes analytiques	199
■ Choix des temps d'échantillonnage	200
■ Analyse de futilité	207
13. Outils utilisés en modélisation	211
14. Facteurs influençant l'évaluation quantitative de l'effet	213
■ Interactions pharmacocinétiques	213
■ Interactions pharmacodynamiques	217
■ Phénomènes de tolérance aux médicaments	220
15. Sources additionnelles de variabilité dans la réponse aux médicaments	223
■ Introduction	223
■ Observance thérapeutique	223
■ Origine ethnique	228
■ Différences hommes-femmes	230
■ Polymorphisme génétique	232
■ Polythérapie	235
■ Insuffisance rénale	236
■ Insuffisance hépatique	238
■ Évaluation quantitative de la variabilité : cinétique de population	241
16. Populations particulières	249
■ Pédiatrie	249
■ Population pédiatrique	249
■ Évolution des paramètres physiologiques chez l'enfant affectant la pharmacocinétique des médicaments	250
■ Calcul des doses en pédiatrie	254
■ Cas particulier des anticorps monoclonaux	256
■ Sujet âgé	258
17. Caractérisation d'une chaîne causale complète, de la dose réponse et de la courbe d'utilité	263
■ Bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose – exemple de chaîne causale	263
■ Exemple de l'index d'utilité clinique (<i>Clinical Utility Index</i>)	268
18. Éthique dans le cadre des essais cliniques	271

19. Conclusions et recommandations générales	273
■ Pour ceux qui sont impliqués dans la recherche et le développement du médicament	273
■ Pour les prescripteurs et les professions de santé	275
■ Pour les patients	277
20. Challenge du développement du médicament à l'aide d'un exemple	281
■ Données disponibles	281
■ Objectifs pour ce médicament	282
■ Voici les études que vous pouvez réaliser	282
21. Réponses aux questions	287
22. Annexes	291
■ Annexe 1 Exemple de notice d'information pour le patient	291
■ Annexe 2 Tableau périodique des éléments	295
■ Annexe 3 Principe des trois P	296
23. Liste des abréviations	299
24. Glossaire	305
25. Index	309

1 Introduction

Il y a plusieurs millénaires, en Égypte et en Inde, la médecine était étroitement liée à la religion et à la philosophie. La maladie était souvent considérée comme provenant d'un châtement divin. En ces temps-là, les effets de nombreuses substances étaient déjà connus, comme les propriétés désinfectantes du sulfate de cuivre. C'est Hippocrate (450-377 avant J.-C.), médecin grec, qui a été le premier à définir une frontière entre la médecine et la religion. Ses observations sur les effets des plantes et extraits de plantes, ont permis le développement d'un profond intérêt pour les plantes médicinales. Elles seront abondamment utilisées au cours des siècles suivants, notamment par les Romains. Claude Galien (251-131 avant J.-C.), médecin romain, a tenté de classer des centaines de ces plantes médicinales, puis ce fut durant plusieurs siècles l'obscurantisme. Plus tard, Theophrastus Aureolus Bombatus von Höhenheim (1493-1541), médecin suisse, plus connu sous le nom de Paracelse, est resté célèbre pour la citation suivante : « *Toute substance médicamenteuse est un poison et aucune n'est inoffensive. C'est simplement la dose qui fait qu'une substance est toxique* ». Il est sans nul doute le premier à avoir pressenti les relations dose - (concentrations ?) - effets (attendus et secondaires) de substances à activité pharmacologique. Jusqu'au XVI^e siècle des composés d'origine animale, du règne végétal (extraits de teinture végétale, racines, feuilles) et du règne minéral (les sels de mercure utilisés en grande quantité bien que tristement célèbres pour leurs effets secondaires) étaient utilisés souvent pour chasser la maladie et les mauvais esprits. Au XVIII^e siècle, les utilisateurs d'extrait de belladone avaient noté que la durée et l'intensité de la dilatation de la pupille, appelée mydriase, étaient liées aux quantités d'extrait utilisées. La première révolution aura lieu au XIX^e siècle, grâce aux progrès de la chimie. C'est ainsi que de nombreux composés organiques furent extraits de végétaux tels que la morphine, la quinine,

**toute substance
médicamenteuse est
un poison et aucune
n'est inoffensive...**

l'atropine, la digitaline, la scopolamine ou encore l'éphédrine. François Magendie (1783-1855) étudia les effets pharmacologiques de la strychnine sur la moelle épinière, démontrant ainsi une causalité entre une substance chimique et un tissu vivant. Claude Bernard (1813-1878) qui est devenu célèbre grâce à ses expériences sur le curare définit les bases de la méthode expérimentale. Paul Ehrlich, un pharmacologue allemand (1854-1915), a démontré que, pour agir, une substance chimique devait se fixer sur un récepteur. Ce postulat lui a valu un prix Nobel de médecine en 1908. Plus tard, au XIX^e siècle, Pasteur fit des découvertes remarquables sur les vaccins comme le vaccin antirabique. Le développement de l'industrie chimique allemande a permis la production de quantités importantes d'aspirine. Mais c'est au XX^e siècle qu'ont été découvertes les grandes classes de médicaments tels que les antihistaminiques, les antibiotiques, les anticancéreux, les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les neuroleptiques. Ainsi, au cours des siècles, de nombreux médicaments ont été découverts, souvent par hasard, par des scientifiques, des médecins, au demeurant par des esprits bien préparés à ces découvertes (Bohuon, 2009) (**figure 1**).

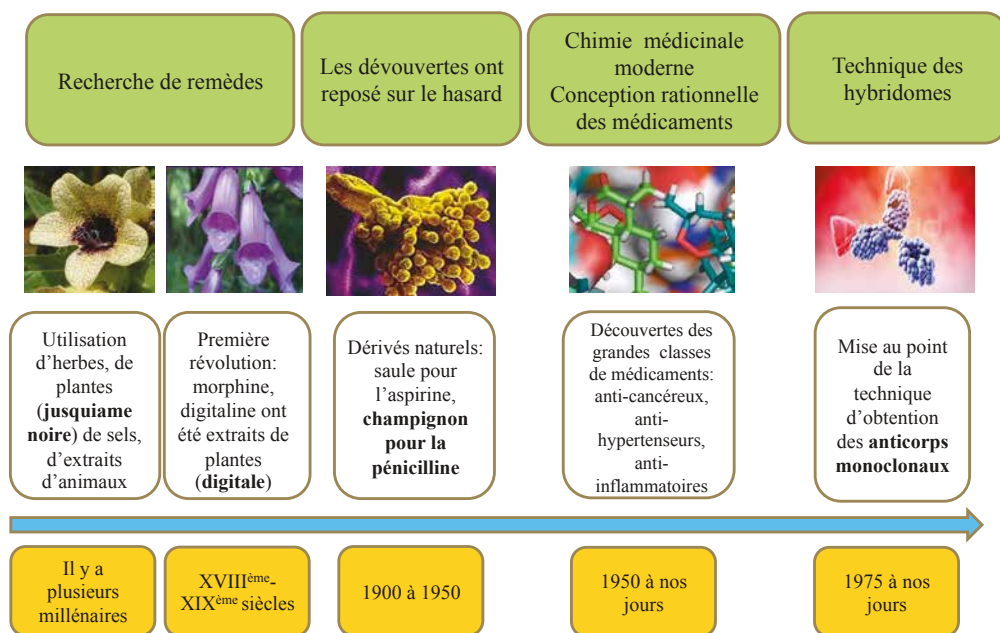


Figure 1 • Évolution de l'utilisation de la pharmacopée au fil des siècles.

Les médicaments ont sans nul doute contribué à l'allongement de l'espérance de vie et à une amélioration certaine de la qualité de vie en permettant notamment de lutter contre la douleur. Au début du XX^e siècle, des progrès

considérables ont pu être réalisés grâce à la chimie. La cyclosporine aura permis les transplantations d'organes et les anticancéreux un prolongement significatif de la vie de nombreux patients. Mais l'histoire du médicament est inévitablement parsemée de drames, comme celui de la thalidomide, initialement prescrite dans les années soixante pour son action hypnotique et responsable de plus de 15 000 cas de phocomélie.

Les composés à activité pharmacologique ont été caractérisés chimiquement, extraits des milieux biologiques et même parfois synthétisés quand cette synthèse n'était pas trop complexe. Dans les années cinquante, l'évolution des concentrations des principes actifs dans les milieux biologiques a pu être mesurée. La séquence des événements entre l'administration du principe actif, son effet pharmacologique et la réponse clinique a progressivement été caractérisée. Ce niveau de connaissance des classes de médicaments est très variable. L'apport des biomarqueurs a également été fondamental pour une meilleure connaissance du médicament. La recherche de principes actifs a évolué, grâce à une meilleure connaissance des cibles (structure aux rayons X) ou bien aux méthodes de criblage à haut débit qui, grâce à des robots, permettent de tester des millions de molécules.

La genèse d'un médicament nécessite une approche pluridisciplinaire. La pharmacognosie étudie les sources naturelles de médicaments. La chimie thérapeutique a pour objet l'étude des substances chimiques entrant dans la composition des médicaments. La pharmacodynamie a pour but d'étudier les effets des médicaments sur les organismes vivants. La pharmacocinétique étudie l'évolution des concentrations dans les organismes vivants. Quant à la toxicologie, elle s'intéresse aux effets nocifs des médicaments. Enfin, la galénique est la mise en forme des principes actifs.

Durant plusieurs décennies, des cibles pharmacologiques ont été identifiées et reliées à une réponse clinique. Par exemple, une statine inhibe une enzyme, la HMG-CoA réductase, ce qui aura pour conséquence d'inhiber une étape clé dans la biosynthèse des unités isopréniques. Cela diminuera la quantité de cholestérol synthétisée dans le foie (réponse pharmacologique), ce qui diminuera à son tour le risque d'accident vasculaire (réponse clinique). La même approche a été utilisée pour des dizaines de classes thérapeutiques. Longtemps, seules des petites molécules organiques ont été synthétisées et développées, jusqu'à l'apparition des anticorps monoclonaux qui ont pour cible des protéines impliquées dans des processus

plateau 45, 123, 143, 182, 203, 237, 306

plus petite concentration quantifiable avec précision 303

poids moléculaire 27, 37, 73, 83, 87, 90, 155, 179, 251, 274, 303

polymorphisme

acétylation (de l') 234

génétique 82, 83, 98, 229, 232, 235, 246

polythérapie 235, 236

posologie 21, 22, 24, 45, 52, 162, 241, 243, 245, 254, 260, 263, 265, 267

poursuite du traitement 225

prédiction

absorption *in vitro* (de l') 178

clairance/volume de distribution et d'autres paramètres PK/PD *in silico* (de la) 179

pharmacocinétique et pharmacodynamie chez l'homme (de la) 177

pression artérielle 47, 87, 102, 108, 109, 134, 135, 137, 138, 226, 227, 228

preuve du concept 49, 128, 303

principe d'utilité clinique 14, 191

processus

non linéaire 114, 115

ordre un (d') 115

ordre zéro (d') 114, 115

profil

dissolution *in vitro* (de) 145

ionisation du sartan (d') 183

propriété pharmacocinétique des anticorps monoclonaux 162

puissance de l'essai 225

Q

quantité de médicament excrétée dans les urines 299

R

rappels de pharmacologie 217

rapport bénéfice-risque 267

réabsorption tubulaire 86, 88, 91, 92, 252, 253, 289

active 91

passive 91, 92

réaction

anaphylactique 166

phase I d'oxydo-réduction (de) 80

site d'injection (du) 166

réalisation d'une étude clinique 197

récepteur 18, 25, 27, 28, 30, 35, 36, 37, 38, 43, 44, 48, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 71, 75, 94, 108, 115, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 133, 134, 147, 148, 150, 153, 155, 163, 164, 165, 166, 174, 178, 180, 191, 199, 205, 217, 219, 220, 229, 230, 232, 253, 254, 255, 273, 274, 275, 288, 301, 303, 308

acide trétnoïque (de l') 75, 303

libre 62

lié 62

néonatal des anticorps 155, 163, 301

partie Fc des IgE sur les mastocytes et basophile (de la) 301

partie Fc des IgG sur les macrophages (de la) 301

régions déterminant la complémentarité de l'anticorps avec l'épitope de l'antigène 156

relation concentration-effet 148, 209, 307

répétabilité 72

réponse maximale au médicament 147

reproductibilité 72, 107

résumé des caractéristiques du produit 21, 303

réversibilité 62

S

SAEM 212, 304

saturabilité 62

schéma d'étude adaptatif 46, 308

sécrétion tubulaire 88, 90, 91, 252, 253, 289, 305

sélection d'un modèle et validation 244, 245

sélectivité 64, 65, 67, 72

service médical rendu 299, 304

simulation 3, 43, 138, 170, 211, 212, 226, 267

sites

liaison non spécifique (de) 61

liaison spécifique (de) 61

taux de liaison 61

sources additionnelles de variabilité dans la réponse aux médicaments 223

standard interne 71, 72, 73, 304

surface sous la courbe d'une concentration en fonction du temps 299

système rénine-angiotensine 4, 109, 133, 228

T

tableau périodique des éléments 27, 29, 295

télopeptide 266, 308

temps de vidange gastrique 250

teneur

forme galénique (de la) 198

minérale de l'os 264

théorie de l'occupation des récepteurs 59

thermodynamique 59, 60

titration calorimétrique isotherme 59, 302

TOEN 179

tolérabilité 44, 46, 52, 102, 130, 132, 166, 191, 197

traitement

épilepsie (de l') 235

VIH (du) 236

transformation de Scatchard 61

transport

asymétrique 75

soluté (de) 76, 304

transporteur 57, 73, 74, 75, 76, 77, 90, 98, 115, 140, 178, 188, 216, 232, 236, 299, 308

« *ATP Binding Cassette* » à 76

membranaire exprimé dans les cellules cancéreuses du sein 299

tube

collecteur 86, 304

contourné

distal 304

proximal 304

type

interaction médicamenteuse (d') 215

réponse pharmacodynamique (de) 122

U

variabilité

cinétique 164

inter-individuelle 82, 242, 243, 274

intra-individuelle 243

variables du modèle 119

virus de l'immunodéficience humaine 122, 304

vitesse

filtration glomérulaire (de) 301

maximale de la réaction 304

perméabilité (de) 178

V_{max} 75, 116, 164

volume

distribution (de) 116, 119, 133, 136, 140, 141, 142, 148, 169, 172, 179, 180, 184, 186, 230, 238, 240, 241, 242, 247, 258

expiratoire maximum seconde 304

X

xénobiotique 74, 76, 78, 98, 232, 233, 306, 308

Z

zwitterion 29