

**République Algérienne Démocratique et Populaire**



**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –**

**FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Thèse d'exercice**

En vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

***THEME***

***Méthodes in silico dans la prédiction de l'absorption des  
médicaments***

**Session : Juillet 2023**

**Présenté par :**

▪ **Ounnoughi Meriem**

**Encadré par :**

**Docteur Djellouli. S,** Maître assistant en pharmacologie.

**Devant le jury :**

**Présidente : Pr Benguerguoura.H,** Professeure en Chimie

**Examinatrice : Dr Briki,** Maitre assistante en Pharmacologie



## Remerciements

ALLAH le tout miséricordieux, le très miséricordieux, l'omniscient, l'omnipotent, l'omniprésent, le créateur des cieux et de la terre merci pour la santé, la volonté, le courage et la détermination qui m'ont accompagnés tout au long de mes études ainsi que pendant la préparation et l'élaboration de ce travail.

Nous prions sur son prophète MOHAMED (paix et salut de DIEU sur lui), sur sa famille et sur tous ceux qui le suivront sur le droit chemin jusqu'au jour du jugement dernier qu'ALLAH nous en fasse parti ; amine.

Ce travail est le fruit de mon courage, de mes sacrifices, de ma patience et de ma persévérance. Je tiens à exprimer ma gratitude envers moi-même.

Ce travail n'aurait pas eu la même valeur sans l'aide précieuse du Docteur DJELLOULI.S. Je suis honorées d'avoir eu l'opportunité de travailler avec vous, et je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien, votre écoute et votre disponibilité.

Je suis reconnaissante pour la transmission de votre savoir à travers les nombreuses discussions que nous avons eues. Votre accompagnement tout au long de mon travail a été inestimable.

Merci Docteur.

J'exprime ma gratitude envers les membres de jury qui ont consacré leur temps à la lecture et à l'évaluation de ce travail, en particulier la Pr REGGABI.K qui a eu l'honneur de présider les jurys. Je suis également reconnaissante envers Pr. BENGUERGOURA.H et Dr BRIKI.

D'avoir accepté d'examiner et enrichir ce travail.

## Dédicace

À mon très cher père OUNNOUGHI Abdenour ;

Peu importe les phrases et les expressions aussi éloquentes soient-elles, elles ne suffisent pas à exprimer pleinement ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens des responsabilités, de l'optimisme et de la confiance en moi face aux défis de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience infinie, ta compréhension et ton soutien constant ont été indispensables pour moi. Je te suis redevable de ce que je suis aujourd'hui et de ce que je deviendrai demain. Je m'efforcerai toujours d'être une source de fierté pour toi et de ne jamais te décevoir.

À ma très chère mère OULD EL HOCINE Amina ;

Peu importe la force des expressions utilisées, elles ne suffisent pas à démontrer le niveau d'amour et d'affection que j'ai pour toi. Tu n'as jamais cessé de me soutenir et de m'encourager tout au long de mes années d'études. Tu as toujours été là à mes côtés pour me consoler lorsque j'en avais besoin. En ce jour mémorable, à la fois pour moi et pour toi, je te présente ce travail en signe de ma profonde gratitude et de mon estime sincère.

Mes parents, A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie Dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé Incha'Allah.

À mon frère Abdeldjalil. J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite

À mes sœurs Soumia, Nesma et Khadidja pour l'amour qu'elles me réservent, je leurs souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.

À mes chers neveux Karam, Yacine, Adem et ma nièce Eline je vous souhaite le bonheur et la réussite dans vos études. Que Dieu vous bénisse pour nous. Sachez que votre tante vous aime tendrement.

À tous les membres de ma grande famille, en particulier Mohamed, Sarah et Omar je vous remercie pour votre soutien.

À ma chère grand-mère Lila,

Aujourd'hui, je prends un moment pour exprimer ma profonde gratitude et mon amour éternel envers vous. Bien que vous ne soyez plus physiquement présente parmi nous, votre esprit et votre influence continuent de vivre à travers les souvenirs précieux que nous avons partagés, Que Dieu ait pitié de toi, Mami.

À Docteur BOUSSADIA Noura

Je n'oublierai jamais votre aide et votre soutien au long de ces six années. Vous avez facilité mon parcours universitaire, vous êtes une personne en or, généreuse dans vos actions. Merci infiniment pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous souhaite beaucoup de bonheur et de succès dans ta vie.

À mes très chères amies Aya, Fatima, Nadja, Bahia, Madina, Wiam, Soraya, je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien et vos encouragements.

À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.

**Meriem**

## Table de matière

Remerciements .....	
Dédicace.....	
Table de matière .....	i
Liste de figures .....	iv
Liste des tableaux .....	v
Liste des abréviations .....	vi
Glossaire .....	vii
Introduction.....	1
Chapitre 1 : Généralités sur les médicaments .....	3
I.1 Définition d'un médicament .....	4
I.2 Histoire de médicaments.....	4
I.3 Composition .....	5
I.4 Catégories de médicament .....	5
I.5 Cycle de vie du médicament .....	6
I.5.1 Recherche et développement.....	6
I.5.2 Autorisation de Mise sur le Marché.....	7
I.5.3 Vie du médicament .....	7
I.5.4 Chute du brevet.....	7
I.5.5 Pharmacovigilance (Suivi sécurité) pour la mise sur le marché et après la commercialisation : .....	7
I.6 Pharmacocinétique .....	8
I.7 Pharmacodynamie .....	10
Chapitre 2 : Absorption des médicaments .....	11
II Absorption des médicaments.....	12
II.1 Voies d'administration des médicaments .....	12
II.1.1 Mécanismes de diffusion cellulaire .....	13
II.1.2 Biodisponibilité .....	14
II.1.3 Mesure de la biodisponibilité .....	15
II.2 Facteurs influençant l'absorption d'un médicament .....	16
II.2.1 Propriétés physico chimiques et les caractéristiques des médicaments .....	16
II.2.2 Caractéristiques physiopathologiques liées à l'individu.....	17
II.3 Absorption des médicaments par le tractus gastro-intestinal (GI).....	17

II.3.1 Mécanisme d'absorption gastro-intestinale .....	17
II.4 Absorption pulmonaire .....	18
II.5 Absorption cutanée.....	20
II.6 Définition In vivo .....	21
II.7 Définition In vitro .....	21
II.9 Concept de modalisation .....	22
II.9.1 Avantages de la modélisation in silico .....	24
II.9.2 Inconvénients de la modélisation in silico .....	24
II.9.3 But de la modélisation in silico .....	24
II.10 Chimie computationnelle.....	24
II.11 Relations quantitatives structure-activité (QSAR).....	25
II.12 ADMET .....	26
II.12.1 Obtention de données ADMET.....	26
II.12.2 Outils de calculs utilisés .....	27
II.12.3 Nécessité des données ADMET .....	27
II.12.4 Propriétés ADMET prédites.....	28
II.12.5 Application d'outils in silico dans la découverte de médicaments et ADMET ...	28
Chapitre III : Méthodes in silico .....	29
Chapitre III : méthodes in silico .....	30
III.1 Processus global d'absorption.....	30
III.2 Dissolution du médicament .....	31
III.3 Absorption du médicament.....	32
III.4 Prédiction des propriétés physicochimiques .....	34
III.4.1 Solubilité aqueuse .....	34
III.4.2 pKa .....	35
III.5 Modèles d'absorption basés sur la physiologie .....	35
III.5.1 Modèles de réservoir de mélange.....	37
III.5.1.1 Aperçu des modèles de cuve de mélange .....	37
III.5.1.2 Intellipharm® PK .....	38
III.5.1.3 Dose maximale absorbable (DMA).....	40
III.5.2 Modèles de bilan massique .....	41
III.5.2.1 Modèles de bilan massique macroscopique.....	41
III.5.2.2 Modèles de bilan massique microscopique.....	42
III.5.3 Modèles d'absorption et de transit compartimentaux (CAT).....	42

III.5.3.1 Modèle ACAT-Gastroplus™ .....	43
III.5.3.2 Modèle GI-Transit-Absorption (GITA).....	44
III.5.4 Modèle de PKsim®/PK-Map™ .....	45
III.6 Modèles pour prédire l'absorption cutanée .....	47
III.7 Modèle d'absorption pulmonaire en GastroPlus® .....	47
Partie pratique .....	49
1 Objectifs .....	49
2. Matériel et méthode .....	49
2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	50
2.2 Sources des données.....	50
2.3 Stratégie de recherche .....	50
2.3.1 Stratégie de recherche sur Google Scholar .....	50
2.3.2 Stratégie de recherche sur Science Direct .....	51
2.4 Sélection des études .....	51
2.5 Extraction des données.....	51
2.6 Synthèse des résultats.....	51
3. Résultats .....	53
3.1 Sélection des études .....	53
3.2 Caractéristiques des études incluses .....	62
3.3 Interprétation des résultats statistiques.....	62
3.3.1 Répartition des études selon l'année de publication .....	62
3.3.2 Répartition des études selon l'objectif .....	63
3.3.3 Répartition des études selon l'espèce .....	64
3.3.4 Répartition des études selon la classe thérapeutique.....	65
3.3.5 Répartition des études selon le système de classification biopharmaceutique ....	67
3.3.6 Répartition des études selon le mode d'administration.....	68
3.3.7 Répartition des études selon le logiciel de simulation utilisé .....	69
4. Discussion .....	70
Conclusions .....	74
Références bibliographiques .....	I
Résumé .....	
ABSTRACT .....	
ملخص .....	

**Liste de figures**

Figure 1 : Cycle de vie du médicament [15].....	8
Figure 2 : Processus de la pharmacocinétique [17] .....	9
Figure 3 : Mécanisme de diffusion cellulaire [23] .....	13
Figure 4 : Concentration plasmatique après prise orale et veineuse en fonction du temps [ 25] .....	15
Figure 5 : Voie d'absorption des médicaments à partir du tractus gastro-intestinal [31].....	18
Figure 6 : Structure des poumons et des voies respiratoires [33] .....	19
Figure 7 : Coupe transversale de la peau[38].....	20
Figure 8 : Représentation schématique des principaux processus impliqué dans l'absorption des médicaments par voie oral [56] .....	30
Figure 9 : Représentation schématique des processus d'absorption modélisés dans Intellipharm®Pk [56].....	39
Figure 10 : Diagramme de flux PRISMA montrant la sélection des articles .....	54
Figure 11 : Répartition des études selon l'année de publication .....	62
Figure 12 : Répartition des articles selon l'objectif .....	63
Figure 13 : Répartition des études selon l'espèce .....	64
Figure 14 : Répartition des études selon la classe thérapeutique .....	65
Figure 15 : Répartition des études selon le système de classification biopharmaceutique .....	67
Figure 16 : Répartition des études selon le mode d'administration .....	68
Figure 17 : Etude selon le Logiciel de simulation utilisé .....	69

## Liste des tableaux

Tableau I : Voies d'administration des médicaments.....	12
Tableau II : Les données extraites des articles.....	55
Tableau III : Répartition des articles selon l'année de publication .....	62
Tableau IV : Etude selon l'espèce utilisée.....	64
Tableau V : Etude selon la classe thérapeutique utilisé.....	65
Tableau VI : Etude selon la BCS .....	67
Tableau VII : Etude selon le mode d'administration.....	68
Tableau VIII : Etude selon le logiciel utilisé .....	69

## Liste des abréviations

**ADMET** : acronyme utilisé en pharmacologie pour désigner le processus d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'élimination et de toxicité des médicaments.

**ACAT**: *Advanced compartmental absorption and transit*

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANN** : Réseau de neurones artificiels

**ASF** : *Absorption scale factor*

**AUC** : Aire sous la courbe

**DCI** : Dénomination commune internationale

**F<sub>abs</sub>** : *Fraction dose absorbed*

**GI** : Gastro-intestinal

**IV** : Intra veineuse

**kNN** : Réseau de neurones bayésien

**logP** : Coefficient de partage octanol/eau

**LR** : Régression linéaire

**MLR** : Régression linéaire multiple

**PA**:Principe active

**PBPK**: *Physiologically based pharmacokinetic*

**P<sub>eff</sub>** : *Perméabilité effective humaine.*

**pK<sub>a</sub>** : Le logarithme négatif en base-10 de la constante de dissociation acide (K<sub>a</sub>) d'une solution.

**pK<sub>b</sub>** :Le logarithme négatif en base-10 de la constante de basicité K<sub>b</sub> d'une solution.

**PLS** : Régression des moindres carrés partiels.

## Glossaire

**AUC** : Représente en pharmacocinétique, la concentration plasmatique en fonction du temps.

**BCS** : Biopharmaceutical Classification system, classe les médicaments en fonction de leur solubilité et de leur perméabilité, ce qui peut avoir un impact sur leur absorption et leur efficacité.

**BCS (I)**: High solubility, High permeability.

**BCS (II)**: Low solubility, High permeability.

**BCS (III)**: High solubility, Low permeability.

**BCS(IV)**: Low solubility, Low permeability.

**Bioinformatique** : Domaine interdisciplinaire qui combine la biologie et l'informatique, utilise des techniques informatiques, des algorithmes et des outils pour analyser, interpréter et modéliser des données biologiques à grande échelle.

**Caco-2** : Une ligne cellulaire utilisée en recherche pharmacocinétique et en étude de transport intestinal.

**Chambre d'Ussing** : dispositif expérimental utilisé en physiologie et en recherche sur la muqueuse pour étudier le transport ionique et la perméabilité des tissus biologiques, en particulier les tissus épithéliaux.

**Chimio métrique** : Discipline scientifique qui les concepts et les méthodes de la chimie, des mathématiques et de l'informatique pour analyser et interpréter les données chimiques.

**Chylomicrons** : Grandes particules lipidiques circulant dans le système lymphatique et sanguin.

**Effets indésirables** : Réaction nocive et non souhaitée, due à l'utilisation d'un médicament à posologie habituelle ou en cas de mauvais usage. Cette définition sous-entend qu'il existe un certain degré de relation causale (imputabilité) entre la prise du médicament et la survenue de l'effet.

**Forêt aléatoire** : un algorithme de machine learning supervisé.

**Hydrodynamique** : Branche de la physique, étudie le mouvement des fluides, tels que les liquides et les gaz, ainsi que les forces qui agissent sur eux.

**Interstitium** : Terme utilisé pour désigner un espace ou une région spécifique à l'intérieur d'un tissu ou d'un organe.

**Miniaturisation** : la création de produits mécaniques, optiques ou électroniques et de leurs dispositifs à des échelles de plus en plus petites

**Pharmacophore** : Une représentation abstraite tridimensionnelle des caractéristiques structurales et chimiques nécessaires pour qu'une molécule interagisse avec une cible biologique spécifique, telle qu'une protéine cible impliquée dans une maladie ou un processus biologique.

**Placebo** : Une substance ou un traitement sans effet pharmacologique spécifique, souvent utilisé dans les études cliniques pour évaluer l'efficacité d'un médicament ou d'une intervention.

# **Introduction générale**

## Introduction

Au cours des dernières décennies, les progrès technologiques ont révolutionné de nombreux domaines scientifiques, y compris la recherche pharmaceutique[1]. Parmi ces avancées, les méthodes *in silico* sont apparues comme des outils essentiels pour prédire l'absorption des médicaments.

Le processus de développement d'une molécule prend généralement plus de 10ans et est coûteux[2]. Cependant, les savants ont cherché à surmonter ces obstacles en adoptant des méthodes plus rapides,moins coûteuses et efficaces. C'est ainsi que l'application de logiciels de simulation est utilisée pour prédire le comportement de la molécule dans notre organisme.

L'objectif de la recherche en pharmacocinétique est de comprendre comment les médicaments se comportent dans le corps humain, afin d'optimiser leur utilisation et leur efficacité clinique.

Les études de pharmacocinétique peuvent également aider à déterminer les dosages appropriés des médicaments, à évaluer leur sécurité et leur tolérance.

L'absorption est une étape cruciale dans le processus de développement des médicaments, car elle détermine dans quelle mesure un médicament est absorbé par l'organisme après son administration[3].

Les méthodes *in silico* de prédiction de l'absorption des médicaments s'appuient sur plusieurs disciplines scientifiques, telles que la chimie computationnelle, la bioinformatique, la modélisation moléculaire et la modélisation de la physiologie de l'absorption. Ces méthodes permettent d'explorer et d'analyser virtuellement les propriétés des médicaments.

La combinaison de la chimie, de la physiologie et de l'informatique repose sur l'utilisation de méthodes et de modèles informatiques pour développer des logiciels de simulations. Ces logiciels permettent de simuler et d'analyser des phénomènes chimiques et physiologiques en utilisant des algorithmes et des calculs mathématiques.

Ce travail vise à aider les spécialistes à mieux comprendre l'application des nouvelles technologies dans la recherche pharmaceutique, plus particulièrement pour prédire l'absorption des médicaments en utilisant des approches *in silico*.

Ce manuscrit est composé de deux parties : la première est une étude bibliographique comprenant trois chapitres, dont le premier est réservé à des informations générales sur les médicaments. Le deuxième chapitre traite de l'absorption des médicaments et des différents facteurs qui l'influencent, tandis que le troisième et dernier chapitre décrit les méthodes *in silico* utilisées pour prédire l'absorption des médicaments.

La deuxième partie de ce manuscrit est consacrée à des travaux expérimentaux, correspondant à une revue systématique des études et articles publiés au cours des dix dernières années sur la prédiction de l'absorption des médicaments.

# **Chapitre I : Généralités sur les médicaments**

## **I.1 Définition d'un médicament**

L'article 209 de la loi 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé définit le médicament comme étant une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques. Sont considérés également comme médicaments, notamment : les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine : les produits stables dérivés du sang, les concentrés d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale et les gaz médicaux. Sont assimilés à des médicaments, notamment : les produits d'hygiène corporelle et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par voie réglementaire [4].

## **I.2 Histoire de médicaments**

L'histoire de la découverte des médicaments remonte à des milliers d'années. Les premiers formes de médecine étaient basées sur l'utilisation de plantes médicinales, les peuples anciens, tels que les Sumériens, Les Egyptiens et les Chinois, ont développé des connaissances approfondies sur les propriétés curatives des plantes et les ont utilisées pour traiter diverses affection [5].

Ensuite, les musulmans ont joué un rôle important dans la découverte et le développement des médicaments, pendant l'âge d'or de la civilisation islamique, qui a eu lieu entre le 8<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> siècles, ils ont fait des avancées majeurs dans les domaines de la médecine et la pharmacie[6].

Les chercheurs musulmans ont traduit, préservé, développés et améliorés les œuvres médicales grecques et romaines de l'Antiquité, ainsi que les connaissances médicales provenant de l'Inde et la Chine[6].

Au fil du temps, les pratiques médicales se sont développées et de nouvelles substances actives ont été découvertes, Une étape clé a été la découverte de la pénicilline en 1928 par Alexander Fleming, qui a ouvert la voie aux antibiotiques et a révolutionné le traitement des infections bactériennes[7].

L'histoire de la découverte des médicaments est donc une évolution continue.

### I.3 Composition

Les médicaments se composent de :

- Un principe actif, substance d'origine naturelle, chimique ou biologique caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme ;
- Des excipients, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif, parmi les excipients on trouve des arômes, des sucres, des substances permettant d'obtenir une forme facilement administrable au patient (comprimé, gélule, sirop, solution injectable...), des conservateurs[8].

### I.4 Catégories de médicament

Il existe plusieurs catégories de médicaments, parmi lesquelles figurent notamment :

- Les spécialités pharmaceutiques qui sont les médicaments fabriqués industriellement et exploités par les entreprises pharmaceutiques. Pour pouvoir être délivrées aux patients, elles doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Une même spécialité peut avoir un nom de marque différent selon les pays. La dénomination commune internationale (DCI) permet de désigner de manière unique la substance active qu'il contient.
- Les préparations magistrales, hospitalières ou officinales, qui sont le plus souvent réalisées par une pharmacie pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients (officine de ville pour les préparations magistrales et officinales ou pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé pour les préparations magistrales et hospitalières).

Ces préparations et spécialités pharmaceutiques peuvent se présenter sous différentes formes pharmaceutiques : comprimé, solution buvable, solution injectable...

Elles sont accompagnées d'une notice d'utilisation (optionnelle pour les préparations) et d'un étiquetage spécifique afin de donner les informations nécessaires à leur utilisation dans les conditions les plus adaptées possibles [9].

## I.5 Cycle de vie du médicament

Afin de garantir une efficacité et une sécurité optimale, le médicament, avant sa mise sur le marché, suit un processus long et strictement réglementé[10].

### I.5.1 Recherche et développement

Les nouvelles molécules qui serviront à fabriquer un médicament ne sont pas choisies au hasard. Ainsi sur 10 000 molécules étudiées, seule une quinzaine sera sélectionnée pour subir les tests cliniques : toxicité, tolérance, efficacité[11].

Au terme de ces tests, une seule molécule servira à la fabrication du nouveau médicament. Elle est également appelée principe actif, autrement dit, il s'agit de la substance chimique active que le médicament contient. Une fois le principe actif découvert, un brevet est déposé par le laboratoire afin d'obtenir l'exclusivité de sa commercialisation pendant 20 ans[10].

- **Phase préclinique**, qui dure un à deux ans et qui confirme l'activité de la molécule sur des cellules in vitro puis sur des modèles animaux. Cette phase permet également d'identifier les effets indésirables qui pourraient empêcher une molécule de passer en phase clinique, où ces essais sont réalisés sur l'Homme[12].
- **Essais cliniques**

Une fois les candidats médicaments sélectionnés, ont lieu les essais cliniques, pour démontrer l'efficacité des molécules développées avant leur mise sur le marché. Ces essais comportent plusieurs phases [13]:

- **Phase clinique I**, qui dure de quelques jours à quelques mois, durant laquelle sont évaluées la tolérance et la pharmacocinétique du candidat médicament sur un petit groupe de volontaires en bonne santé[13].
- **Phase clinique II**, qui dure de quelques mois à deux ans et détermine l'efficacité du produit chez une petite population malade. Dans un premier temps (phase IIA), l'objectif est d'évaluer l'efficacité du médicament vis-à-vis de la pathologie ciblée. Ensuite, la phase IIB permet de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'efficacité thérapeutique est optimale, avec le moins d'effets indésirables[13].
- **Phase clinique III**, la plus longue, qui est réalisée sur une population malade importante (de plusieurs centaines à quelques milliers de personnes), sur plusieurs

années, afin d'étudier l'efficacité et la sécurité du nouveau médicament par rapport au traitement de référence ou par rapport à un placebo[13].

Sur 10 candidats médicaments engagés dans les essais cliniques, un seul est sélectionné à la fin des différentes phases[11].

### **I.5.2 Autorisation de Mise sur le Marché**

A cette étape, la molécule développée a brillamment passé les nombreux essais précliniques et cliniques. Le laboratoire demande donc une Autorisation de Mise sur le Marché, également nommée AMM, qui sera évaluée par l'autorité réglementaire compétente [10].

### **I.5.3 Vie du médicament**

Une fois l'AMM obtenue, le médicament peut alors être commercialisé. Néanmoins, il sera sous contrôle toute sa vie[10].

### **I.5.4 Chute du brevet**

Au bout de 20 ans, le brevet de la molécule initialement développée par le laboratoire expire. C'est alors une nouvelle vie qui commence pour cette molécule devenue « généricable »[10].

### **I.5.5 Pharmacovigilance (Suivi sécurité) pour la mise sur le marché et après la commercialisation :**

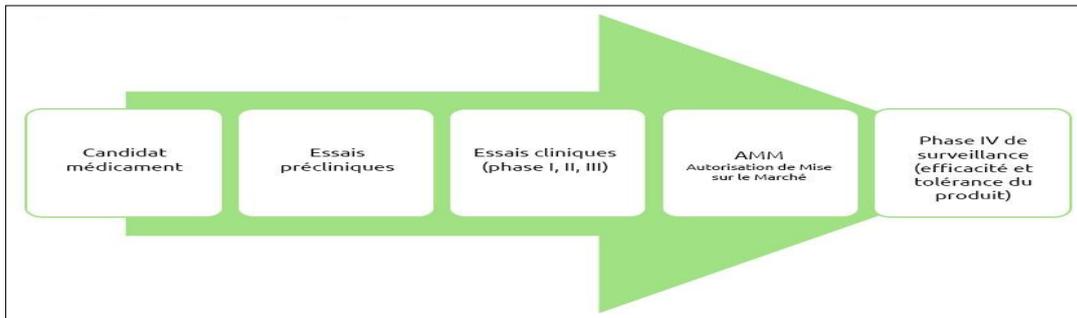
Le processus de mise sur le marché nécessite la communication des informations recueillies sur le nouveau médicament aux médecins et autres professionnels de santé, afin qu'ils soient informés de ses effets et puissent le prescrire lorsqu'ils le jugent approprié[14] .

Cependant, le processus de développement ne s'arrête pas là. Il faut encore recueillir et analyser les informations concernant la sécurité du médicament après sa commercialisation, c'est-à-dire en situation réelle (c'est ce qu'on appelle la « pharmacovigilance »). Ces analyses sont nécessaires pour les raisons suivantes :

- Dans les essais cliniques (qui sont conçus pour apporter des réponses claires), les patients ne sont généralement atteints que de la maladie étudiée et ne prennent pas d'autres médicaments.

- En situation réelle, un grand nombre de patients prennent le nouveau médicament. Ils peuvent être atteints de plusieurs autres maladies et prendre divers médicaments.

Les données des essais cliniques et de la situation réelle combinées sont nécessaires pour bien comprendre le véritable rapport bénéfices-risques du médicament[14].

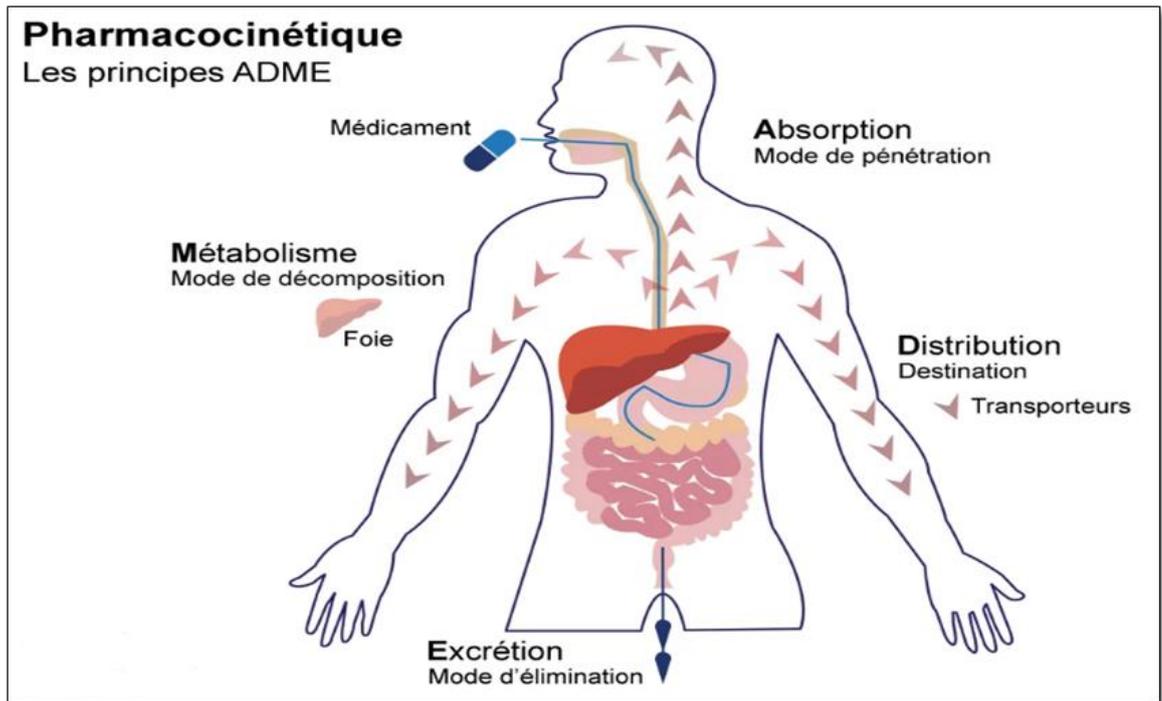


**Figure 1** : Cycle de vie du médicament[15]

## I.6 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est la science qui étudie, en fonction du temps, le devenir du médicament dans l'organisme humain ou animal. Elle distingue quatre étapes, désignées par les lettres ADME, dans le devenir du médicament après son administration :

- Absorption (A) ;
- Distribution dans l'organisme (D) ;
- Métabolisme (M) ;
- Excrétion (E)[16].



**Figure 2 :** Processus de la pharmacocinétique[17]

Il existe 4 processus de la pharmacocinétique

➤ **Absorption**

Correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif médicamenteux depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. Cette étape du devenir du médicament chez l'homme est essentielle à étudier car elle peut être à l'origine d'une variabilité importante de la réponse aux médicaments notamment par le biais d'interactions médicamenteuses significatives [18].

➤ **Distribution**

Depuis le site d'entrée et après résorption, le médicament est distribué dans la circulation générale : les substances sont transportées par le sang dans les différents tissus de l'organisme. On résume sous le terme « distribution » le transport du médicament au niveau sanguin (phase plasmatique) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire) [18].

➤ **Biotransformation (Métabolisme)**

Le terme "biotransformation" désigne les diverses modifications chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à des métabolites. Les

biotransformations sont principalement effectuées par réactions enzymatiques. Un médicament peut subir plusieurs biotransformations aboutissant à la formation de plusieurs métabolites [18]

➤ **Excrétion**

L'étape finale du devenir du médicament est son élimination de l'organisme ou excrétion. Le processus d'excrétion concerne le médicament sous forme inchangée et ses métabolites. Toute altération du fonctionnement de l'organe responsable de l'élimination se traduit par une diminution de l'élimination et un risque d'accumulation. L'élimination des médicaments et de ses métabolites est principalement réalisée par la voie urinaire et la voie biliaire [18].

### **I.7 Pharmacodynamie**

La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques, physiologiques et moléculaires des médicaments sur l'organisme et concerne la liaison de ce médicament sur son récepteur, les effets de cette liaison et les interactions chimiques.

La pharmacodynamie d'un médicament peut être modifiée par des modifications physiologiques dues un trouble ou une maladie, vieillissement ou d'autres médicaments.

Les études de pharmacodynamie peuvent être menées à différents niveaux d'organisation, allant des molécules individuelles aux organismes entiers , Elles peuvent également être menées in vitro (en laboratoire, sur des cellules ou des tissus) ou in vivo (sur des animaux ou des êtres humains)[19].

# **Chapitre II : Absorption des médicaments**

## II Absorption des médicaments

Processus qui consiste au passage d'une molécule dans les liquides circulants (circulation générale) à partir de son site d'administration. L'absorption est réalisée par le passage de membranes épithéliales lipoprotéiques comme la muqueuse buccale, gastro-intestinale, pulmonaire ou la peau[3][20].

Les processus d'absorption pourront être actifs ou passifs selon les caractéristiques de la molécule et de la membrane à traverser. Pour 95 % des médicaments, l'absorption sera réalisée par diffusion passive, c'est-à-dire par la bicouche lipidique, dans le sens du gradient de concentration[20].

De nombreuses voies d'absorption sont possibles [21]:

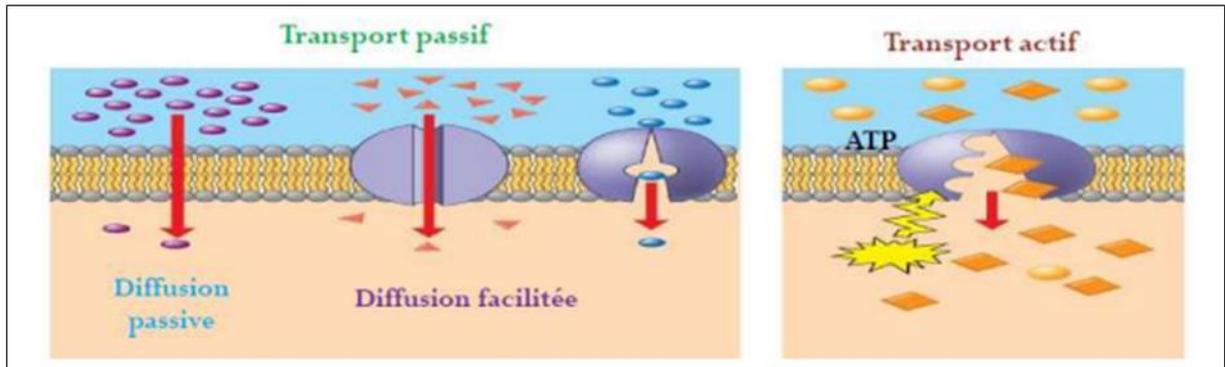
### II.1 Voies d'administration des médicaments

**Tableau I :** Voies d'administration des médicaments

Voie générale (systémique)	Intraveineuse
	Intra-artérielle
	Sous-cutanée
	Intramusculaire
	Nasale
	Sublinguale
	Orale (ou <i>per os</i> )
	Rectale
Voie locale	Inhalée
	Oculaire et intraoculaire
	Intra-articulaire
	Intra-thécale
	Cutanée ou transdermique

### II.1.1 Mécanismes de diffusion cellulaire

Le passage à travers les membranes biologiques s'effectue de plusieurs façons selon les propriétés physicochimiques de la substance en question. Plusieurs mécanismes permettent au médicament de passer ces membranes : La diffusion passive, diffusion facilitée, la filtration et le transport actif [22] .



**Figure 3** : Mécanisme de diffusion cellulaire[23]

#### ➤ Filtration

La filtration sous un gradient de pression à travers des pores membranaires. Nécessite un mouvement d'eau qui résulte d'une différence de pression osmotique ou hydrostatique de part et d'autre de la membrane (cas des capillaires, ou de la filtration glomérulaire), Concerne les très petites molécules hydrosolubles. Par exemple : passage de l'eau, l'urée et les sels de lithium, vitamine C[22].

#### ➤ Diffusion passive

C'est le mécanisme le plus fréquemment en cause. la diffusion passive est gouvernée par la loi de Fick :

$$\frac{M}{t} = Pk \times A (C1 - C2).$$

$\frac{M}{t}$  : Flux de médicament qui diffuse (unité de masse/temps) ;

**Pk** : Coefficient de perméabilité (temps / cm<sup>2</sup>) ;

**A** : Section de la surface de diffusion (cm<sup>2</sup>) ;

**C1 et C2** : Concentrations de médicament de part et d'autre de la membrane (unité de masse / par unité de volume).

Cette loi indique simplement que la diffusion passive se fait en suivant le gradient de concentration c'est à dire que le médicament va du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. Ce mécanisme n'est pas saturable et est non spécifique : il n'y a pas de compétition entre les molécules[22].

➤ **Diffusion facilitée**

La diffusion facilitée se distingue de la diffusion simple par une vitesse supérieure non proportionnelle au gradient de concentration. Les mouvements du médicament par diffusion facilitée à travers la membrane se font dans le sens du gradient, sans énergie et sont facilités par un transporteur spécifique (protéine membranaire transporteuse) soumis aux phénomènes de saturation ou de compétition (interactions médicamenteuses possibles). Par exemple ; La vitamine B12 est absorbé de l'intestin grêle par un mécanisme de diffusion passive facilitée[22].

➤ **Transport actif**

De nombreuses molécules naturelles (acides aminés, ions  $Mg^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ , sucres) traversent les membranes grâce à l'intervention d'une molécule transporteuse spécifique. Ce processus nécessite de l'énergie contre un gradient de concentration, c'est-à-dire que la concentration du composé peut être supérieure de l'autre côté de la membrane considérée. C'est un phénomène saturable, il peut être inhibé ou soumis à une compétition entre les molécules transportées (interactions médicamenteuses possibles[22], Par exemple certains antibiotiques comme les  $\beta$  lactames, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril).

### **II.1.2 Biodisponibilité**

Seulement une fraction de la quantité administrée est résorbée et atteint les sites d'action biologiques ou toxiques.

C'est la quantité de PA qui atteint le compartiment central et vitesse à laquelle celui-ci est atteint, elle dépend de : la quantité absorbée, de la distribution du médicament dans l'organisme, des altérations métaboliques, des effets de premier passage et de l'élimination[24].

### II.1.3 Mesure de la biodisponibilité

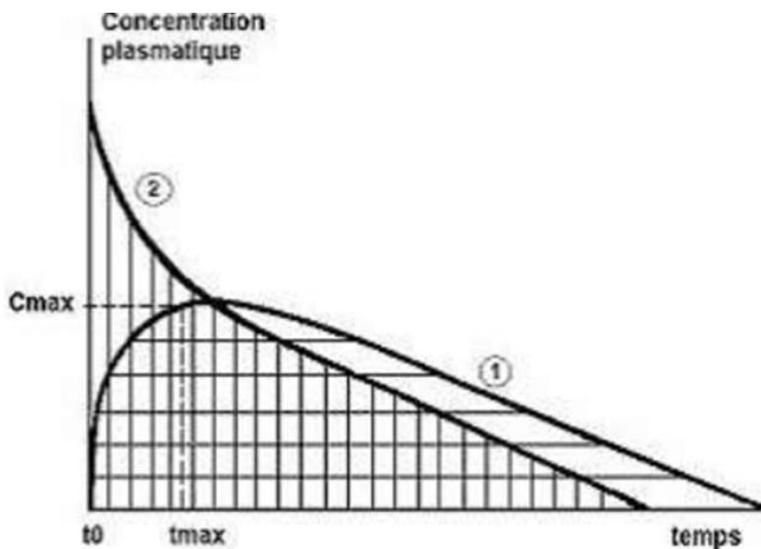
La fraction de médicament qui atteint la circulation générale est déterminée en pratique de la manière suivante :

On compare l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques d'un médicament après une administration d'une même dose par voie intraveineuse (I.V) et par une autre voie d'administration (orale en général), à partir des courbes représentant l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, on calcule les surfaces sous la courbe (Area under the curve = AUC) pour les deux formes d'administration[25].

La courbe après administration (I.V) décrit la disparition du médicament du compartiment plasmatique, celle-ci est due à la distribution du médicament dans d'autres compartiments et à son élimination.

Après administration per os (orale), la courbe est biphasique : elle décrit tout d'abord l'augmentation des concentrations plasmatiques liée à la résorption du médicament puis la diminution de ces concentrations liée à sa distribution et à son élimination.

Le point où la concentration est maximale correspond à un équilibre entre la quantité de médicament qui est résorbée et celle qui disparaît du plasma[25].



**Figure 4 :** Concentration plasmatique après prise orale et veineuse en fonction du temps [ 25]  
**Courbe 1 :** concentration plasmatique après prise orale. la pente de tracé de l'augmentation des concentrations de t 0 à t max traduit la vitesse de résorption ; **Courbe 2 :** concentration plasmatique après injection intraveineuse d'une même dose. Le rapport de l'aire sous la courbe 1 (per os) sur l'aire sous la courbe 2 (IV) permet de calculer la biodisponibilité absolue

## II.2 Facteurs influençant l'absorption d'un médicament

### II.2.1 Propriétés physico chimiques et les caractéristiques des médicaments

#### ➤ Masse molaire ou le poids moléculaire

Une molécule de petite taille diffusera plus facilement qu'une molécule de grande taille, c'est-à-dire la diffusion d'un médicament est inversement proportionnelle à sa masse molaire[26].

#### ➤ Hydro/Liposolubilité

Un médicament doit avoir une certaine hydrosolubilité car le contenu digestif est essentiellement aqueux et une certaine liposolubilité pour pouvoir traverser les membranes lipidiques, donc un état d'équilibre doit exister entre l'hydrosolubilité et la liposolubilité.

Cette caractéristique est déterminée par le calcul du coefficient de partage d'une molécule dans un mélange solvant aqueux + solvant organique (octanol), c'est-à-dire le rapport des concentrations respectives dans la phase organique et dans la phase aqueuse.

$$\text{Coefficient de partage } P = [\text{Octanol}]/[\text{Eau}]$$

En pratique, on utilise le logarithme du coefficient de partage =  $\log P$ . Le  $\log P$  caractérise la lipophilie de la molécule.

Plus le  $\log P$  est élevé, plus la molécule est lipophile.

#### ➤ Etat d'ionisation

La plupart des médicaments sont des acides ou des bases faibles. Ces médicaments existent donc sous 2 formes, ionisées et non ionisée, seule cette dernière franchit les membranes[18].

La concentration de la forme non ionique dépend du pKa du médicament et du pH du milieu dans lequel il se trouve[18], l'équation de HENDERSSON –HASSELBACH permet de déterminer la fraction non ionisée du composé en fonction de son pKa ou pKb et du pH du milieu.

### ➤ **Forme galénique du médicament**

La galénique joue un rôle important dans les différentes phases qui conduisent à la solubilisation du médicament, Il existe des formes galéniques particulières qui déterminent la vitesse de dissolution[26] :

Des formes à libération prolongée où la substance active est alors enfermée dans une trame qui permet une diffusion progressive et donc une résorption tout au long de l'absorption digestive. Formes à libération retardée : pour protéger les substances détruites en milieu acide, on peut élaborer des comprimés entourés de cire, résistants ainsi à la désintégration par le suc gastrique. La libération est seulement déplacée, et la résorption se fera essentiellement au niveau intestinal.

### **II.2.2 Caractéristiques physiopathologiques liées à l'individu**

Le pH digestif, la vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale, la prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de pH), l'âge, les pathologies associées : digestives, cardiaques, etc.[27].

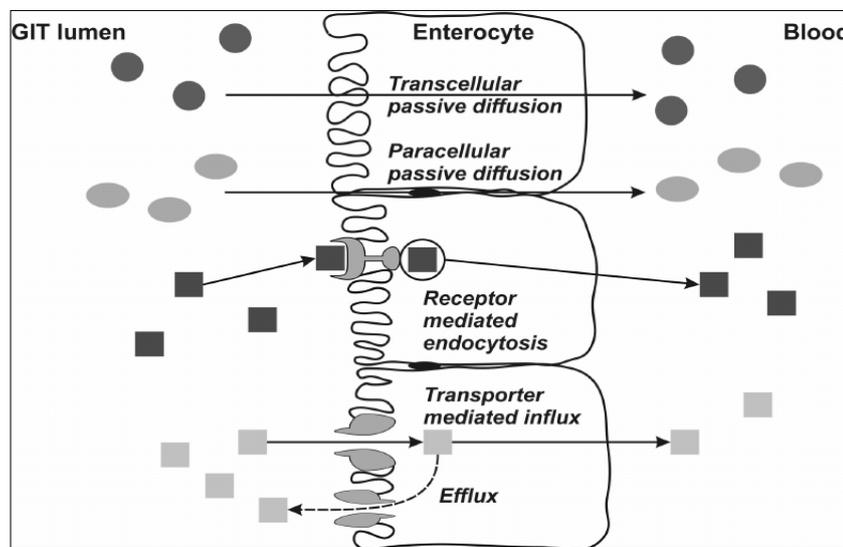
### **II.3 Absorption des médicaments par le tractus gastro-intestinal (GI)**

L'absorption des médicaments par le tractus gastro-intestinal (GI) implique plusieurs processus différents, dont la libération du médicament de la forme galénique, la dissolution du médicament dans les fluides GI, une éventuelle dégradation, adsorption ou liaison complexe dans les fluides GI, ainsi que le flux d'absorption à travers les cellules épithéliales qui tapissent la paroi intestinale[63].

#### **II.3.1 Mécanisme d'absorption gastro-intestinale**

La digestion, qui consiste en la dégradation des aliments en ces éléments simples, est amorcée dans l'estomac après franchissement de la bouche et de l'œsophage. Elle se poursuit dans l'intestin grêle, qui a un rôle prépondérant dans l'absorption. C'est là que sont absorbés l'eau et les électrolytes, mais aussi les nutriments et les vitamines. Dans l'intestin grêle proximal (jéjunum) sont absorbés les protéines, les lipides et les glucides, mais aussi le calcium, le fer et les vitamines liposolubles ; dans l'intestin grêle distal (iléon) sont absorbés la vitamine B12 et les sels biliaires[28].

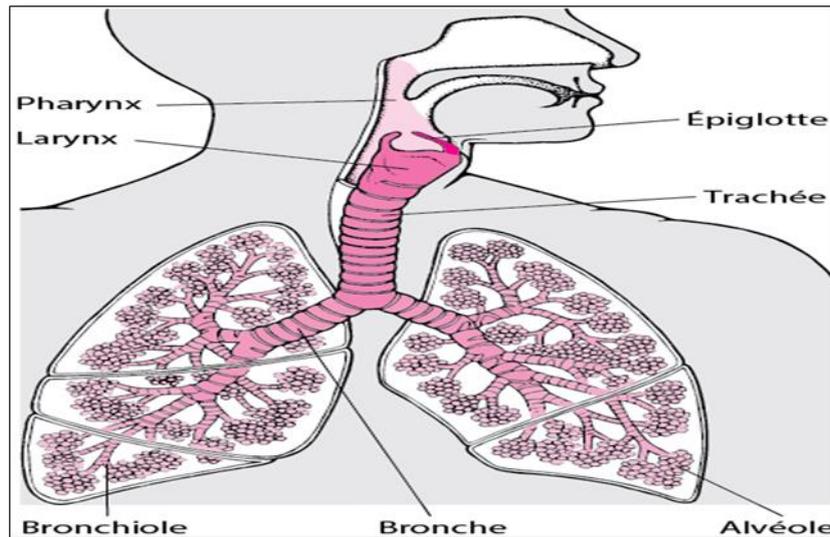
Pour être absorbées, les protéines doivent être décomposées en acides aminés isolés ou associés par deux ou trois au maximum, des combinaisons plus longues provoquant des réactions allergiques ou immunitaires. Les lipides sont absorbés sous forme d'acides gras simples par les cellules intestinales, dans lesquelles ils sont fixés sous forme de triglycérides (trois acides gras sur une molécule de glycérol) avant de passer dans le sang sous forme de minuscules gouttelettes, les chylomicrons[29]. Les glucides passent dans les cellules intestinales sous forme de sucres simples, le glucose étant déversé directement dans le sang, le galactose, le mannose et en grande partie le fructose y sont transformés en glucose avant leur passage dans le sang[30].



**Figure 5** : Voie d'absorption des médicaments à partir du tractus gastro-intestinal[31]

#### II.4 Absorption pulmonaire

Le système respiratoire joue un rôle prépondérant dans la fourniture de l'oxygène aux tissus du corps, pour la respiration cellulaire, l'élimination du dioxyde de carbone et les déchets, et le maintien de l'équilibre acide-base [32].



**Figure 6 :** Structure des poumons et des voies respiratoires [33]

L'appareil respiratoire est divisé en deux parties :

- Voies respiratoires supérieures et les voies respiratoires inférieures les voies respiratoires supérieures comprennent le nez, les fosses nasales, le pharynx et le larynx[32].
- Voies respiratoires inférieures comprennent la trachée, les bronches et les poumons[32].

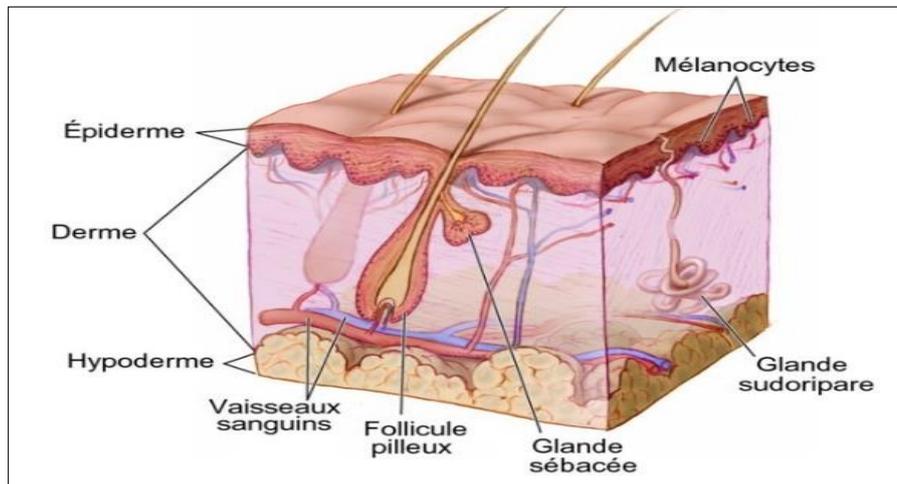
L'administration des médicaments par voie pulmonaire est principalement utilisée pour traiter les affections des voies respiratoires, en délivrant des principes actifs à action locale directement au niveau de leur site d'action. Cette voie peut être également utilisée comme voie d'administration des médicaments à action systémique [34].

Les médicaments inhalés doivent franchir certaines barrières dans les poumons afin d'être absorbés dans la circulation systémique. Ces médicaments après avoir été déposés sur la muqueuse, le soluté médicamenteux interagit d'abord avec le surfactant pulmonaire, qui peut augmenter la solubilité des petites molécules médicamenteuses lipophiles (par exemple, les glucocorticostéroïdes), il améliore ainsi la vitesse et l'étendue de l'absorption, en plus, il peut induire l'agrégation de grosses molécules (par exemple, un peptide ou une protéine), et compromettre potentiellement la dissolution du médicament ou favoriser leur digestion par les macrophages [35]. Immédiatement, sous la couche moléculaire du surfactant pulmonaire, il va se trouver le fluide de revêtement, à travers lequel le médicament doit diffuser pour atteindre l'épithélium, et puis il va traverser la membrane basale, l'interstitium et finalement

l'endothélium [36]. La contribution de l'endothélium en tant que barrière à l'absorption des médicaments est incertaine et doit faire l'objet de recherches plus approfondies [36].

L'absorption des médicaments à travers l'épithélium comprennent plusieurs mécanismes de transport : Transport paracellulaire, Transport transcellulaire, Transcytose[37].

## II.5 Absorption cutanée



**Figure 7 :** Coupe transversale de la peau[38]

La peau des mammifères est constituée de deux couches distinctes, le derme et l'épiderme.

Le derme ; qui forme l'essentiel de la peau, est très vascularisé et contient, entre autres, des unités pilosébacées et des glandes sudoripares[39].

L'épiderme ; qui a une épaisseur de 100 à 150  $\mu\text{m}$  et peut être subdivisé en deux couches différentes : l'épiderme viable (stratum basale, stratum spinosum et stratum granulosum) et la couche cornée[39].

Bien que la couche la plus externe ; la couche cornée, n'ait qu'une épaisseur de  $\sim 15 \mu\text{m}$ , elle a longtemps été identifiée comme la principale résistance pour de nombreuses molécules qui tentent de franchir la barrière cutanée[40].

Il s'agit d'un composite de plusieurs couches de cornéocytes noyées dans une phase riche en lipides qui lui confère une organisation "brique et mortier". Les molécules peuvent recouvrir la couche cornée soit en restant dans la phase lipidique, soit en se répartissant de manière répétée entre les cornéocytes enrichis en protéines et les lipides. Le premier

mécanisme de transport entraîne une longueur de chemin plus importante en raison de la tortuosité de cette voie. La seconde voie semble plus courte et égale à l'épaisseur de la couche cornée à première vue. Après avoir atteint le bas de la couche cornée, le perméant doit maintenant couvrir l'épiderme viable, d'où il est absorbé par la circulation sanguine[41].

L'influence de l'épiderme viable sur l'absorption transdermique des médicaments est généralement négligeable par rapport à celle de la couche cornée, de sorte que de nombreuses études expérimentales et théoriques se sont concentrées sur le transport à travers la couche la plus externe. Dans certains cas, cependant, l'épiderme viable s'est avéré être la résistance décisive au transport du médicament [42].

## **II.6 Définition In vivo**

L'expression « in vivo » signifie littéralement « dans la vie » en latin et est utilisée pour décrire une étude ou une expérience qui se déroule à l'intérieur d'un organisme vivant entier. Les expériences in vivo sont souvent menées sur des animaux de laboratoire, mais peuvent également être effectuées sur des êtres humains[43].

Les études in vivo sont importantes en recherche biomédicale car elles permettent de tester des hypothèses sur la manière dont les médicaments, les agents pathogènes, les toxines et les autres substances interagissent avec un organisme entier [44].

Ces études permettent également d'étudier les effets d'un traitement sur l'ensemble de l'organisme, plutôt que sur des cellules ou des tissus isolés, ce qui peut fournir des informations plus précises sur l'efficacité et la sécurité des traitements[43].

Cependant, les études in vivo présentent également des limites, notamment le fait qu'elles peuvent être coûteuses, éthiquement délicates et prendre beaucoup de temps pour être menées[45].

## **II.7 Définition In vitro**

L'expression « in vitro » signifie littéralement « dans la verre » en latin et est utilisée pour décrire une étude ou une expérience qui se déroule en dehors d'un organisme vivant. Les expériences in vitro impliquent souvent l'utilisation de cellules, de tissus ou d'organes qui sont isolés de l'organisme et placés dans des conditions artificielles en laboratoire[43].

Les études *in vitro* sont couramment utilisées dans la recherche biomédicale pour comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents à diverses maladies, pour tester l'efficacité et la toxicité de nouveaux médicaments, pour étudier les interactions entre les médicaments et les cellules[44].

## II.8 Définition *In silico*

Néologisme qui signifie littéralement 'dans le silicium' qui est un composant essentiels des transistors utilisés dans les ordinateurs, inventé en 1989 ,sa première mention était en 1991 par des microbiologistes danois dans une revue de l'institut pasteurs puis 3 articles l'emploient en 1993 , son usage se généralise à partir de 1996 [46].

Ce vocabulaire indique le début et l'ampleur d'un phénomène en biologie moléculaire, les recherches ne sont plus seulement *in vivo* ou *in vitro*, mais ont un recours de plus en plus essentiels aux analyses informatiques, c'est une recherche ou un essai effectué en utilisant des calculs complexes informatisés ou de modèles informatiques[46].

## II.9 Concept de modalisation

Un modèle est un mélange optimal d'hypothèses, de preuves et d'abstraction pour explique un phénomène [47].

- ✓ L'hypothèse est une explication provisoire d'une observation, d'un phénomène ou d'un problème scientifique qui peut être testé par une enquête plus approfondie.
- ✓ La preuve décrit l'information (c'est à dire les données expérimentales) qui aide à formuler une conclusion ou un jugement.
- ✓ L'abstraction est un acte de filtrage de l'information requise pour se concentrer sur une propriété spécifique seulement. Par exemple, l'archivage des livres en fonction de l'année de publication, quel que soit le nom de l'auteur, serait un exemple d'abstraction.

Dans ce processus, certains détails sont perdus et certains acquis.

Les prédictions sont faites par la modélisation qui peut être testée par l'expérience.

Un modèle peut être simple ou compliqué,les modèles peuvent être mathématiques ou statistiques.

Les modèles mathématiques font des prédictions, tandis que les modèles statistiques permettent de tirer des inférences statistiques sur les propriétés probables d'un système.

En d'autres termes, les modèles peuvent être déductifs ou inductifs.

Si la prédiction est nécessairement vraie étant donné que le modèle est également vrai, alors le modèle est un modèle déductif.

D'autre part, si la prédiction est statistiquement déduite des observations, alors le modèle est inductif.

Les modèles déductifs contiennent une description mathématique; par exemple, l'équation réaction-diffusion qui fait des prédictions sur la réalité. Si ces prédictions ne concordent pas avec l'expérience, la validité de l'ensemble du modèle peut être remise en question. Les modèles mathématiques sont couramment appliqués en sciences physiques. D'autre part, les modèles inductifs sont principalement appliqués en sciences biologiques. En biologie, les modèles sont utilisés pour décrire, simuler, analyser et prédire le comportement des systèmes biologiques.

La modélisation en biologie fournit un cadre qui permet de décrire et de comprendre les systèmes biologiques en construisant des équations qui expriment les connaissances biologiques[48].

La modélisation permet de simuler le comportement d'un système biologique en effectuant des expériences *in silico* (c'est-à-dire résolution numérique des équations ou des règles qui décrivent le modèle)[49].

Les résultats de ces expériences *in silico* deviennent la base d'une analyse plus approfondie; par exemple, l'identification de paramètres ou de mécanismes clés, l'interprétation de données ou la comparaison de la capacité de différents mécanismes à générer des données observées.

En particulier, la biologie des systèmes emploie une approche intégrative pour caractériser les systèmes biologiques dans lesquels les interactions entre tous les composants d'un système sont décrites mathématiquement pour établir un modèle calculable.

Ces modèles *in silico* complètent les modèles animaux *in vivo* traditionnels et peuvent être appliqués à l'étude quantitative du comportement d'un système de composants en interaction.

### **II.9.1 Avantages de la modélisation *in silico***

La modélisation *in silico* combine les avantages de l'expérimentation *in vivo* et *in vitro*. Contrairement aux expériences *in vitro*, qui existent isolément, les modèles *in silico* offrent la possibilité d'inclure un éventail pratiquement illimité de paramètres, ce qui rend les résultats plus applicables à l'organisme dans son ensemble. Le réglage fin de l'équilibre entre la ressemblance au médicament et l'ADMET (absorption, distribution, métabolisme, élimination et toxicité), pendant la synthèse des molécules médicamenteuses, peut aider à éviter l'échec tardif du médicament candidat dans le processus et minimiser les coûts impliquant la synthèse, des études précliniques et cliniques. Elle offre un « laboratoire virtuel » qui complète les travaux *in vivo* et *in vitro*[50].

### **II.9.2 Inconvénients de la modélisation *in silico***

La modélisation *in silico* dans les sciences de la vie est loin d'être simple et souffre d'un certain nombre d'écueils potentiels. D'autre part, les modèles peuvent être biologiquement réalistes mais mathématiquement irréalistes[50].

### **II.9.3 But de la modélisation *in silico***

Le but ultime de la modélisation *in silico* en biologie est la compréhension détaillée de la fonction des réseaux moléculaires tels qu'ils apparaissent dans le métabolisme [41].

## **II.10 Chimie computationnelle**

Représente les structures moléculaires sous forme de modèles numériques et simule leur comportement à l'aide des équations de la physique quantique et classique[51].

Les programmes disponibles permettent aux scientifiques de générer et de présenter facilement des données moléculaires, notamment les géométries, les énergies et les propriétés associées (électroniques, spectroscopiques et de masse)[52].

Un QSAR tente de trouver des relations cohérentes entre les variations des valeurs des propriétés moléculaires et l'activité biologique d'une série de composés afin que ces " règles " puissent être utilisées pour évaluer de nouvelles entités chimiques.

### II.11 Relations quantitatives structure-activité (QSAR)

Les études QSAR et de relation quantitative structure-propriété(QSPR)sont réalisées depuis les années 1960 avec une variété de données biologiques et physicochimiques.

Ces études utilisent des outils statistiques pour rechercher des corrélations entre une propriété donnée et un ensemble de descripteurs moléculaires et structurels des molécules en question [42].

Une fois qu'un tel modèle QSAR a été "entraîné" à l'aide d'un ensemble de molécules pour lesquelles des données expérimentales sur la propriété en question sont disponibles, il peut être utilisé pour faire des intuitions, comme la taille moléculaire et la liaison hydrogène.

Les méthodes de QSAR basées sur la dimension sont classées dans les catégories suivantes [53]:

- 1D-QSAR corrélant l'activité avec les propriétés moléculaires globales comme le pKa, le log P, etc.
- 2D-QSAR corrélant l'activité avec des modèles structurels, les pharmacophores 2D.
- QSAR 3D corrélant l'activité avec les champs d'interactions non covalentes entourant les molécules.
- 4D-QSAR incluant en plus l'ensemble des configurations de ligands dans le 3D-QSAR.
- QSAR 5D représentant explicitement différents modèles d'ajustement induit dans le QSAR 4D.
- QSAR 6D intégrant en outre différents modèles de solvation dans le QSAR 5D.

Sur la base des méthodes chimio-métriques, les méthodes QSAR sont parfois également classées en fonction du type de technique de corrélation employée pour établir une relation entre les propriétés structurelles et l'activité biologique.

Cela comprend les méthodes linéaires, notamment la régression linéaire (LR), la régression linéaire multiple (MLR), les moindres carrés partiels (PLS) et l'analyse/régression

en composantes principales (PCA/ PCR). Les méthodes non linéaires comprennent les réseaux de neurones artificiels (ANN), les réseaux de voisins les plus proches (kNN) et les réseaux de neurones bayésiens.

Comme les méthodes classiques de QSAR sont très faciles à manipuler, elles sont plus rapides et se prêtent mieux à l'automatisation.

Les essais expérimentaux ne peuvent pas être remplacés par le modèle QSAR en raison de diverses limitations évidentes dans la simulation des situations du monde réel et des paramètres *in vivo* dans la modélisation QSAR. Bien qu'ils jouent un rôle décisif dans la prédiction et la corrélation du profil biologique des molécules, ils souffrent, dans certaines situations et conditions, de graves limitations présentées ci-après :

- Absence d'un nombre suffisant de molécules d'entraînement ;
- Prise en compte uniquement des structures bidimensionnelles ;
- Indisponibilité de paramètres physico-chimiques spécifiques ;
- Non-disponibilité de la représentation de la stéréochimie.

## **II.12 ADMET**

ADMET est un acronyme utilisé en pharmacologie pour désigner le processus d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'élimination et de toxicité des médicaments. Ces processus sont importants pour déterminer l'efficacité et la sécurité des médicaments dans le traitement des maladies[54] .

### **II.12.1 Obtention de données ADMET**

La recherche de données ADMET précoces, rapides et pertinentes est abordée de trois manières.

- ✓ Premièrement, une variété de tests *in vitro* ont été automatisés grâce à l'utilisation de la robotique et de la miniaturisation.
- ✓ Deuxièmement, des modèles *in silico* sont utilisés pour aider à la sélection des tests appropriés, ainsi qu'à la sélection de sous-ensembles de composés à soumettre à ces tests.

- ✓ Troisièmement, des modèles prédictifs ont été mis au point et pourraient à terme devenir suffisamment sophistiqués pour remplacer les essais *in vitro* et/ou les expériences *in vivo*[55].

### **II.12.2 Outils de calculs utilisés**

Deux aspects sont à prendre en compte : la modélisation des données et la modélisation moléculaire, dont les boîtes à outils sont différentes.

La modélisation moléculaire comprend des approches telles que la modélisation des protéines, qui utilise des méthodes de mécanique quantique pour évaluer le potentiel d'interaction entre les petites molécules considérées et les protéines connues pour être impliquées dans les processus ADME, comme les cytochromes P450. Cela nécessite des informations structurales tridimensionnelles sur la protéine, qui peuvent être construites par modélisation d'homologie de structures apparentées si la structure de la protéine humaine n'est pas disponible[55].

Si aucune information structurale sur la protéine n'est disponible, une autre façon d'évaluer le potentiel d'une petite molécule à interagir avec une protéine particulière est d'utiliser des modèles PHARMACOPHORE, qui sont construits à partir d'une superposition de substrats connus de la protéine[55].

### **II.12.3 Nécessité des données ADMET**

Le besoin d'informations ADMET commence dès la conception de nouveaux composés.

Ces informations peuvent influencer la décision de procéder à la synthèse soit par la chimie médicinale traditionnelle, soit par des stratégies de chimie combinatoire.

Il est évident qu'à ce stade, les approches computationnelles sont la seule option pour obtenir ces informations, mais il est également acceptable que les prédictions ne soient pas parfaites à ce stade.

Une fois qu'une série de molécules est concentrée autour d'une piste et qu'elle est optimisée pour devenir un candidat clinique, des modèles mécanistes plus robustes seront nécessaires[55].

#### **II.12.4 Propriétés ADMET prédites**

Une meilleure compréhension des relations entre les paramètres ADME importants et la structure et les propriétés moléculaires a été utilisée pour développer des modèles *in silico* qui permettent l'estimation précoce de plusieurs propriétés ADME[55].

Entre autres questions importantes, nous voulons prédire les propriétés qui fournissent des informations sur la taille et la fréquence des doses, telles que l'absorption orale, la biodisponibilité, la pénétration dans le cerveau, la clairance (pour l'exposition) et le volume de distribution (pour la fréquence).

En raison de la disponibilité de données expérimentales dans la littérature, des efforts considérables ont été déployés pour développer des modèles permettant de prédire les propriétés physicochimiques pertinentes pour l'ADME, telles que la lipophilie.

Cependant, malgré son importance, la prédiction des propriétés pharmacocinétiques telles que la clairance, le volume de distribution et la demi-vie directement à partir de la structure moléculaire progresse plus lentement en raison d'un manque de données publiées[55].

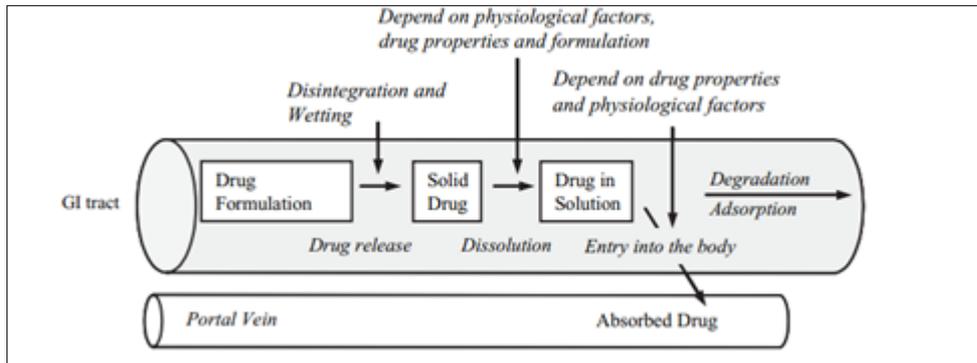
#### **II.12.5 Application d'outils *in silico* dans la découverte de médicaments et ADMET**

Au cours des deux dernières décennies, la littérature et les outils de prédiction *in silico* ont suffisamment éclairé que des modèles de prédiction bien développés ont été en mesure de prédire le profilage de l'ADMET et la ressemblance avec le médicament bien avant la synthèse interne du médicament. ADMETlab, admetSAR, SwissADME et FAF-Drugs sont quelques-uns des outils *in silico* les plus utilisés par les académiciens et les industries[50].

## **Chapitre III : Méthodes in silico**

## Chapitre III : méthodes in silico

### III.1 Processus global d'absorption



**Figure 8 :** Représentation schématique des principaux processus impliqués dans l'absorption des médicaments par voie orale[56]

Si un médicament est administré sous une forme galénique solide, la première étape du processus d'absorption est la libération et la dispersion du matériau solide dans les fluides gastro-intestinaux.

Ce processus implique la désintégration physique de la forme galénique ainsi que le mouillage de la poudre du médicament.

Ces processus ne sont pas faciles à simuler et lorsqu'on utilise des modèles mathématiques pour prédire l'absorption, on suppose normalement que la libération de la forme galénique et le mouillage du composé sont rapides.

De plus, les processus de libération et de mouillage du médicament solide d'une part, et de dissolution d'autre part, se déroulent sur la même échelle de temps et ne sont donc pas faciles à différencier les uns des autres.

Lorsque le médicament est dissous dans les fluides gastro-intestinaux, la concentration libre du médicament peut être affectée par des processus tels que la dégradation et l'adsorption ou la liaison complexe à des contenus dans les fluides intestinaux.

Le gradient de concentration à travers l'épithélium intestinal, associé aux propriétés de perméabilité inhérentes au composé, régit l'absorption du médicament de la lumière intestinale à la veine porte.

Dans ce passage, nous considérerons les composés absorbés lorsqu'ils ont pénétré dans les entérocytes tapissant la paroi intestinale[57][58], car les modèles discutés ne prennent généralement pas en compte le métabolisme de la paroi intestinale.

### III.2 Dissolution du médicament

La dissolution d'un médicament solide peut être décrite par une équation de Noyes-Whitney modifiée (mathématique)[59].

$$\text{Dissolution rate} = \frac{dX}{dt} = \frac{AD}{h} \left( C_s - \frac{X_d}{V} \right) \quad (1)$$

Les principaux facteurs affectant la dissolution d'un médicament dans le tractus gastro-intestinal sont la solubilité à saturation du médicament solide dans les fluides gastro-intestinaux, la surface du médicament solide et la concentration du médicament en solution.

La solubilité d'un composé peut également être affectée par des facteurs physicochimiques et physiologiques tels que le pH, les concentrations de lipides et d'acides biliaires [59][60].

Les propriétés des médicaments sont définies non seulement par la structure chimique mais aussi par le matériau solide, et un médicament peut potentiellement exister sous de nombreuses formes différentes à l'état solide qui peuvent différer en termes de solubilité.

Les matériaux amorphes ont tendance à présenter une solubilité aqueuse beaucoup plus élevée que les formes cristallines du même composé et différentes modifications cristallines du même composé peuvent également avoir une solubilité différente [61].

Les médicaments basiques ou acides ont souvent une solubilité très différente dans les fluides gastriques et intestinaux, ce qui entraîne des différences dans la vitesse de dissolution dans l'estomac et l'intestin grêle.

Pour les composés dont la solubilité dépend fortement du pH, les modifications du pH gastro-intestinal dues, par exemple, à la prise de nourriture, peuvent avoir un impact important sur la dissolution et donc l'absorption du médicament.

Les composés peu solubles présentent souvent une solubilité accrue en présence d'agents tensioactifs, par exemple les acides biliaires, et la concentration d'acides biliaires est également différente entre l'état de jeûne et l'état d'alimentation [59][60].

La surface totale du médicament disponible pour la dissolution est importante et peut parfois limiter la vitesse de dissolution et l'absorption de médicaments peu solubles administrés à faibles doses [62].

La surface disponible dépend de plusieurs facteurs tels que la mouillabilité du médicament solide, la taille des particules primaires du médicament et simplement de la quantité de médicament administrée [60].

Là encore, les acides biliaires peuvent affecter la mouillabilité du médicament solide et la taille des particules peut être influencée par différentes techniques de broyage.

La diffusion du composé dissous à travers la couche limite entourant les particules dissoutes est affectée par le coefficient de diffusion du médicament dans le milieu de dissolution et l'épaisseur de la couche limite.

Le coefficient de diffusion est inversement proportionnel à la viscosité du milieu de dissolution et à la taille de la molécule de médicament [58].

Les tailles de la plupart des molécules de médicaments sont similaires, mais la viscosité des fluides intestinaux peut être augmentée par la prise de nourriture [60].

L'épaisseur de la couche limite est affectée par l'hydrodynamique in vivo et, à ce titre, elle est également affectée par la prise alimentaire [60].

Dans l'ensemble, la vitesse de dissolution d'un médicament dans le tractus gastro-intestinal dépend de plusieurs facteurs physiologiques et physicochimiques qui doivent être pris en compte lorsqu'on essaie de simuler la dissolution d'un médicament dans le cadre du processus d'absorption.

### **II.3 Absorption du médicament**

Lorsqu'un médicament s'est dissous dans les fluides gastro-intestinaux et qu'il est présent en solution au site d'absorption, il doit passer une barrière biologique, c'est-à-dire les entérocytes qui tapissent la paroi intestinale, afin d'être absorbé par l'organisme.

Le flux d'absorption ( $J$ ) peut être décrit comme une fonction de la perméabilité de la muqueuse intestinale au médicament ( $P_{\text{eff}}$ ), de la surface disponible pour l'absorption ( $SA$ ) et du gradient de concentration ( $C$ ) à travers la muqueuse [63].

$$J = P_{\text{eff}} \times SA \times \Delta C \quad (2)$$

Plusieurs facteurs physico-chimiques et physiologiques affectent la perméabilité d'un composé.

La taille, la forme et la charge de la molécule de médicament affectent son potentiel inhérent à traverser les membranes lipophiles ou à passer à travers les jonctions serrées entre les cellules épithéliales adjacentes.

Les molécules peuvent également utiliser des mécanismes de transport actif pour faciliter le passage à travers la muqueuse et plusieurs composés médicamenteux sont des substrats des mécanismes d'efflux et leur absorption peut donc être entravée [63].

Le pH intestinal régional, la perméabilité de la muqueuse, ainsi que l'expression des protéines actives d'influx ou d'efflux sont des facteurs physiologiques qui peuvent affecter l'étendue de l'absorption à travers la muqueuse intestinale. La perméabilité est le plus souvent décrite sous la forme de coefficients de perméabilité apparente qui peuvent être déterminés à l'aide de différents modèles in vitro (par exemple, le modèle cellulaire Caco-2 [64], ou in situ (par exemple, intestin de rat perfusé [65]. et les coefficients de perméabilité humaine peuvent être mesurés in vivo à l'aide de techniques de perfusion [66].

Il n'est pas possible d'effectuer ces mesures de perméabilité humaine in vivo au début du processus de développement du médicament, mais certains rapports montrent que des corrélations peuvent être établies avec d'autres modèles, par exemple, des monocouches de cellules Caco-2 [67], des segments intestinaux de rat dans des chambres de Ussing et l'intestin de rat perfusé [68].

Le gradient de concentration à travers la muqueuse intestinale, qui est la force motrice de l'absorption passive, est affecté par la solubilité thermodynamique et la vitesse de dissolution du médicament dans les fluides intestinaux, comme décrit précédemment.

### III.4 Prédiction des propriétés physicochimiques

Les propriétés physicochimiques d'une molécule de médicament ont un effet significatif sur son comportement pharmacocinétique et sa disposition dans l'organisme ; par conséquent, une solide compréhension et une prédiction précise de ces propriétés sont cruciales pour une découverte de médicament réussie[69].

Ces propriétés comprennent la solubilité aqueuse et le pKa.

#### III.4.1 Solubilité aqueuse

La solubilité aqueuse et la vitesse de dissolution sont des facteurs déterminants de la vitesse d'absorption orale, et donc de la biodisponibilité orale.

Une mauvaise solubilité aqueuse et une faible vitesse de dissolution entraînent généralement une faible vitesse d'absorption orale et une faible biodisponibilité orale.

En général, une mauvaise solubilité aqueuse est liée à la lipophilie du composé.

Par conséquent, l'évaluation et la prédiction précoces de ces deux propriétés en plus de la constante d'ionisation sont essentielles pour comprendre la perméabilité et l'absorption orale d'un médicament.

Un nombre important de stratégies ont été rapportées dans la littérature pour prédire la solubilité sur la base des propriétés moléculaires des composés, telles que les évaluations électroniques et topologiques, les évaluations de l'hydrophilie/hydrophobie et les calculs de la surface moléculaire [70].

En outre, plusieurs tentatives ont été faites pour prédire la solubilité aqueuse en utilisant différentes approches telles que les modèles basés sur les fragments, la topologie moléculaire et les approches de contribution des groupes [71][72].

Ces dernières années, plusieurs efforts ont été faits pour améliorer la capacité des modèles in silico à prédire avec précision la solubilité aqueuse. Ali et al. [73] ont décrit la modification du modèle d'équation générale de solubilité basé sur le point de fusion et le log P d'une substance chimique afin d'améliorer sa prévisibilité. Ils ont incorporé la surface polaire topographique dans l'équation originale en plus du point de fusion et du log P, et ont constaté que le modèle proposé améliorerait la prédiction précise de la solubilité aqueuse par rapport au modèle original de 5,1 % pour l'ensemble complet de données et de 6,6 % pour un ensemble

réduit de données [73]. Chevillard et al.[74]ont développé un protocole multi-modèle utilisant un protocole de forêt aléatoire, qui permet de sélectionner le modèle le plus précis pour un composé d'intérêt parmi plusieurs modèles existants disponibles dans des progiciels commerciaux ou gratuits.

Cette approche élargit le domaine d'application comme le démontrent les résultats plus précis pour la prédiction de la solubilité obtenus en utilisant leur protocole par rapport à l'utilisation de modèles individuels [74].

Récemment, Raevsky et al. [75] ont construit 32 modèles quantitatifs de relation structure-propriété pour la prédiction de la solubilité intrinsèque aqueuse de produits chimiques liquides et cristallins en utilisant plusieurs méthodes : régression linéaire multiple, machine à vecteur de support et méthode de la forêt aléatoire pour les modèles globaux ; et propriété de la moyenne arithmétique et propriété de la régression locale pour les modèles locaux. Ils ont conclu qu'un consensus des modèles de structure-propriété quantitatifs globaux et locaux serait l'approche optimale pour construire des modèles de structure-propriété quantitatifs prédictifs stables avec une interprétation mécanistique [75] .

### **III.4.2pKa**

L'état d'ionisation des composés, indiqué par la valeur pKa, joue un rôle important dans la détermination de plusieurs propriétés physicochimiques et ADME des médicaments, notamment la solubilité, la lipophilie, la perméabilité et l'absorption. Il est extrêmement utile de prédire le pKa dans les processus précoces de découverte et de développement de nouveaux composés.

Par conséquent, plusieurs chercheurs ont développé différentes approches pour prédire avec précision le pKa sur la base de différents descripteurs [76][77].

Certaines de ces méthodes de prédiction ont été développées dans des programmes informatiques (par exemple, SPARC) ou des progiciels de calcul (par exemple, MoKa) [78].

### **III.5 Modèles d'absorption basés sur la physiologie**

Il existe plusieurs approches différentes basées sur la physiologie pour la prédiction de l'absorption orale humaine, Yu et al.[79]ont divisé les différentes approches en méthodes qualitatives et quantitatives.

- Méthodes qualitatives : telles que l'hypothèse du partage du pH et le concept du potentiel d'absorption (PA).

Ces modèles visent à corréler les propriétés physicochimiques et physiologiques à l'absorption orale des médicaments de manière simple. Partant du fait que le  $F_{abs}$  d'un médicament dépend de facteurs tels que la perméabilité de la paroi intestinale au médicament, la solubilité aqueuse du médicament, la dose administrée, la fraction du médicament sous forme non ionisée et le volume des fluides intestinaux, Dressman et al.[80] ont défini un paramètre sans dimension, le potentiel d'absorption, qui s'est avéré être en corrélation avec les  $F_{abs}$  humains pour les médicaments administrés par voie orale.

Cependant, compte tenu de la simplicité de ces modèles qualitatifs, ils ne sont pas susceptibles de fonctionner dans tous les cas.

- méthodes quantitatives comprenant les modèles de dispersion, les modèles de bilan massique et les modèles d'absorption et de transit compartimentaux.

Les modèles quantitatifs sont conçus pour prédire les  $F_{abs}$  réels après administration orale et, en tant que tels, ils sont bien adaptés, non seulement pour prédire l'étendue de l'absorption, mais aussi pour évaluer les mécanismes sous-jacents. Yu et al.[80] ont ensuite classé les modèles quantitatifs en deux groupes modèles à l'état stable, dépendent d'une variable spatiale, tels que les modèles de bilan massique macroscopique et microscopique.

Modèles dynamiques, dépendent d'une variable temporelle, tels que les modèles de réservoir mélange et modèles de transit compartimentaux.

Il en résulte que les modèles stable ne peuvent prédire que l'étendue de l'absorption, alors que les modèles dynamiques peuvent également prédire le taux d'absorption.

Le point commun de tous les modèles de prédiction basés sur la physiologie est qu'ils décrivent les processus physiques clés, tels que la dissolution du médicament et le transport de masse à travers la membrane intestinale, comme une série d'équations différentielles interdépendantes.

En raison de leur nature, il n'est normalement pas possible de dériver des solutions analytiques simples à ces équations, et des techniques d'intégration numérique sont généralement nécessaires pour générer des solutions numériques.

Au cours d'une simulation, elles calculent le taux prédit d'absorption du médicament à tous les points temporels (ou, dans le cas des méthodes spatiales, la quantité absorbée en fonction de la distance) et sont donc en mesure d'estimer la quantité nette de médicament absorbée avec le temps.

Le  $F_{abs}$  prédit est simplement la quantité nette absorbée à la fin de la simulation divisée par la quantité totale de médicament dans la dose.

Dans le cas des modèles dynamiques, d'autres processus, par exemple la distribution et l'élimination du médicament, sont souvent couplés au processus d'absorption, ce qui permet de prédire les concentrations plasmatiques qui en résultent après l'administration orale de médicaments [81].

### **III.5.1 Modèles de réservoir de mélange**

Ces modèles sont basés sur des équations différentielles qui décrivent la manière dont les différents composants d'un système se mélangent au fil du temps.

Ils peuvent être utilisés pour prédire le mélange de différents composants, le temps de mélange et la qualité du produit final [82].

#### **III.5.1.1 Aperçu des modèles de cuve de mélange**

La principale caractéristique d'un modèle de réservoir de mélange est qu'il décrit l'intestin comme un ou plusieurs réservoirs qui sont bien mélangés et présentent une concentration uniforme de médicament dissous et solide.

De plus, si plus d'un compartiment est utilisé, le médicament dissous et solide est transféré entre les cuves de mélange en série par une cinétique de transit de premier ordre [83][84][85].

En utilisant ce modèle, Dressman et Fleicher ont prédit que l'absorption de la griséofulvine et de la digoxine (deux composés peu solubles) dépendait de la dose et de la taille des particules respectivement, conformément à ce qui avait été rapporté dans leurs études cliniques [83].

Hintz et Johnson [84] ont reproduit le modèle présenté par Dressman et Fleicher [83] mais l'ont étendu pour tenir compte des poudres polydisperses.

Dans les deux modèles, toutes les particules de médicament sont supposées être sphériques, ce qui peut introduire une erreur dans les calculs de la surface totale du médicament si les particules en question sont réellement non sphériques.

Pour tenir compte de ce problème, Lu et al.[86] ont affiné le modèle de cuve de mélange de sorte que la surface puisse être décrite à l'aide d'une géométrie cylindrique.

Dans leur étude, ils ont montré que cela améliorerait significativement la précision des prédictions de dissolution pour l'hydrocortisone fine et grossière, indiquant l'importance de la morphologie des particules sur la surface et donc la dissolution. Lu et al.[86] .

### III.5.1.2 Intellipharm® PK

Intellipharm® PK (Intellipharm, LCC, Niantic, CT, USA) est un programme informatique basé sur un modèle de réservoir de mélange [87] utilise la dissolution de Noyes-Whitney pour rendre compte de la dissolution du médicament et les constantes de vitesse d'absorption ( $K_a$ ) pour rendre compte de la perméabilité à travers la paroi intestinale.

Les équations différentielles couplées qui sont utilisées dans Intellipharm® PK pour simuler la dissolution et l'absorption du médicament sont résumées dans les équations 3 à 5.

$$\text{Solid drug : } \frac{dX_s}{dt} = - \frac{3DX_0^{\frac{2}{3}}X_s^{\frac{1}{3}}}{\rho hr_0} \left( C_s - \frac{X_d}{V} \right) \quad (3)$$

$$\text{Dissolved drug : } \frac{dX_d}{dt} = + \frac{3DX_0^{\frac{2}{3}}X_s^{\frac{1}{3}}}{\rho hr_0} \left( C_s - \frac{X_d}{V} \right) - K_a X_d \quad (4)$$

$$\text{Absorbed drug : } \frac{dX_a}{dt} = K_a X_d \quad (5)$$

Où :

$X_s$  est la masse du médicament solide.

$X_d$  est la masse du médicament dissous.

$X$  est la masse du médicament absorbé.

$D$  est la diffusivité.

$C_s$  est la solubilité de saturation dans l'intestin.

$V$  est le volume des fluides intestinaux présents dans lesquels le médicament peut se dissoudre.

$K_a$  est la constante de vitesse d'absorption.

$r_0$  est le rayon initial des particules de médicament.

$h$  est l'épaisseur de la couche de diffusion.

Dans Intellipharm® PK, les équations sont modifiées pour tenir compte de poudres polydispersés.

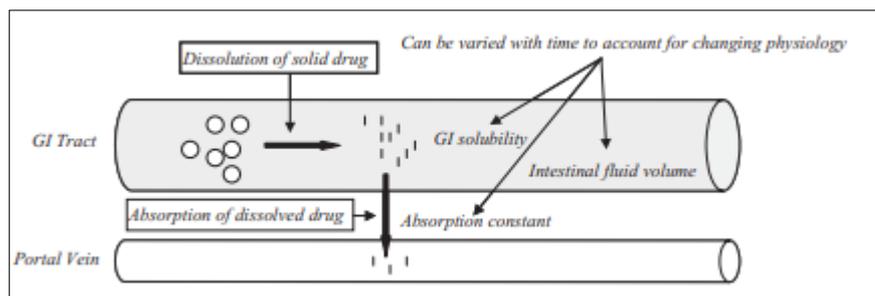
Bien que le modèle n'utilise qu'un seul compartiment, la solubilité, la constante d'absorption et le volume disponible pour la dissolution peuvent être modifiés en fonction du temps et, par conséquent, en modifiant ces paramètres, il est possible de tenir compte de l'évolution de la physiologie le long du tube digestif [85].

En modifiant la solubilité en fonction du temps, il est possible de décrire la solubilité régionale des médicaments acides ou basiques.

Si, par exemple, la solubilité diminue lorsqu'on passe d'un pH faible (estomac) à un pH plus élevé (intestin grêle), l'équation de dissolution de Noyes-Whitney sera inversée, entraînant la précipitation du médicament solide sur les particules existantes.

Il est bien connu que la perméabilité des médicaments diffère souvent dans les différentes parties de l'intestin [88] et en changeant la constante d'absorption ( $K_a$ ) avec le temps, cela peut être pris en compte.

Dans Intellipharm® PK, la couche de diffusion hydrodynamique ( $h$ ) peut être supposée être dépendante ou non du temps [86], et le  $h$  initial est supposé être égal au rayon de la particule jusqu'à ce qu'un rayon défini soit atteint, après quoi il sera maintenu constant.



**Figure 9 :** Représentation schématique des processus d'absorption modélisés dans Intellipharm®Pk[56]

Les équations différentielles qui en résultent dans Intellipharm® PK sont résolues numériquement à l'aide d'une méthode Runge-Kutta du quatrième ordre et les pas de calcul peuvent être définis afin d'optimiser la relation entre la précision et le temps d'exécution.

### III.5.1.3 Dose maximale absorbable (DMA)

DMA est la quantité maximale d'une substance qui peut être absorbée par le corps sans causer de dommages ou de réactions indésirables, elle dépend de plusieurs facteurs, tels que la substance en question, la forme de la substance (solide, liquide, gaz), la voie d'administration (orale, intraveineuse, cutanée, etc.), les caractéristiques individuelles de la personne (âge, sexe, poids, état de santé, etc.), ainsi que la durée d'exposition, elle aide à déterminer les doses sûres et efficaces de médicaments et de produits chimiques.

La dose maximale absorbable (DMA) peut être dérivée du modèle du réservoir de mélange, comme l'ont montré Johnson et Swindell[89].

La quantité de médicament absorbée ( $X_a$ ) à un moment donné est fonction d'une constante d'absorption de premier ordre ( $K_a$ ) et de la quantité de médicament dissous ( $X_d$ ), comme décrit dans l'équation 6.

$$\frac{dX_a}{dt} = K_a X_d \quad (6)$$

En intégrant l'équation 6, on peut calculer la quantité cumulative absorbée. Si la dose est hypothétiquement augmentée jusqu'à des doses extrêmes, une concentration constante (égale à la solubilité thermodynamique du médicament dans les fluides intestinaux,  $C_s$ ) pourrait être maintenue pendant la période de temps intégrée.

Dans ce cas, la quantité en solution serait égale à la solubilité thermodynamique du médicament multipliée par le volume présent dans l'intestin ( $X_d = C_s V$ ) et la dose maximale absorbable (DMA) serait donnée par l'équation 7 [90][89].

$$MAD = K_a \times C_s \times V \times t \quad (7)$$

Où

$K_a$  : est la constante d'absorption ( $\text{min}^{-1}$ ).

$C_s$  : est la solubilité dans tout milieu pertinent ( $\text{mg/mL}$ ).

$t$  : le temps de transit de l'intestin grêle ( $\text{min}$ )

$V$  : est le volume d'eau de l'intestin grêle ( $\text{mL}$ ).

### III.5.2 Modèles de bilan massique

#### III.5.2.1 Modèles de bilan massique macroscopique

Ces modèles sont basés sur les équations différentielles qui décrivent les entrées et les sorties c'est-à-dire les échanges dans un système, ils sont utilisés pour prédire le  $F_{abs}$ .

Leurs but est de déterminer la quantité de chaque composant présent dans le système en fonction du temps.

L'intestin est supposé être un tube cylindrique avec une surface de  $2\pi RL$  où  $R$  et  $L$  sont le rayon et la longueur du tube, respectivement.

Le taux de masse entrant dans l'intestin est le produit de la concentration d'entrée ( $C_0$ ) et du débit volumétrique ( $Q$ ), et la masse sortant de l'intestin est le produit de la concentration de sortie ( $C_{out}$ ) et du débit volumétrique.

La différence entre le flux de masse entrant et sortant de l'intestin représente la masse absorbée par unité de temps (c'est-à-dire le flux), et elle est proportionnelle à la perméabilité ( $P_{eff}$ ) du médicament et à la concentration du médicament dans l'intestin.

La masse totale de médicament absorbée par unité de temps ( $-dM/dt$ ) peut être décrite comme l'intégrale du flux d'absorption sur la surface de l'intestin [82].

$$-\frac{dM}{dt} = Q(C_0 - C_{out}) = 2\pi RP_{eff} \int_0^L C dz \quad (8)$$

Où  $z$  est la coordonnée axiale le long de l'intestin.

Dans l'hypothèse d'un état d'équilibre  $F_{abs}$  est égal à  $1 - C_{out}/C_0$  et donc :

$$F_{abs} = 1 - \frac{C_{out}}{C_0} = \frac{2\pi RP_{eff}}{QC_0} \int_0^L C dz = 2An \int_0^L C^* dz^* \quad (9)$$

Où  $C^*$  et  $z^*$  sont des variables sans dimension

$$C^* = C/C_0$$

$$z^* = z/L$$

$An$  est le nombre d'absorption sans dimension défini comme le rapport entre le temps de transit moyen de l'intestin grêle et le temps d'absorption.

Pour pouvoir calculer les  $F_{abs}$  à l'aide de l'équation 9, il faut comprendre le profil de concentration dans l'intestin. Sinko et al. [91] ont considéré trois cas différents couvrant les conditions :

- Les concentrations d'entrée et de sortie du médicament sont inférieures à la solubilité de saturation ( $C_s$ ) du médicament dans les fluides intestinaux.
- Les concentrations d'entrée et de sortie du médicament sont supérieures à  $C_s$  (c'est-à-dire que le médicament solide existe dans tout l'intestin).
- La situation intermédiaire où la concentration d'entrée est supérieure mais la concentration de sortie inférieure à  $C_s$ .

### III.5.2.2 Modèles de bilan massique microscopique

En 1993, Oh et al. [92] ont présenté une approche de bilan massique microscopique développée pour prédire les  $F_{abs}$  de composés peu solubles administrés sous forme de suspensions.

Le modèle suppose que toutes les particules sont des sphères de même taille et que la solubilité est constante dans l'intestin.

Dans le modèle, une approche de bilan massique est appliquée à la fois pour la phase solide et la phase solution afin de dériver un ensemble d'équations différentielles.

### III.5.3 Modèles d'absorption et de transit compartimentaux (CAT)

C'est un modèle mathématique utilisé pour décrire la pharmacocinétique (c'est-à-dire la manière dont un médicament est absorbé, distribué, métabolisé et éliminé par l'organisme) dans le corps humain. Ce modèle peut être utilisé pour prédire la concentration plasmatique d'un médicament au fil du temps en fonction de la dose administrée.

Les hypothèses faites pour ce modèle CAT étaient qu'aucune absorption ne se produit dans l'estomac ou dans le côlon et que la dissolution est instantanée. Yu et al. [93] ont étendu le modèle CAT pour inclure l'estimation de l'absorption intestinale saturable.

Ce modèle tient également compte de la dégradation dans l'intestin mais, comme le modèle CAT publié précédemment, il ne tient pas compte de la dissolution du médicament.

Yu [94] a présenté une version du modèle CAT, modifiée pour tenir compte de la

dissolution du médicament, qui convient à l'étude des causes de la mauvaise absorption orale des médicaments.

Ce modèle utilisait une version de l'équation de Noyes-Whitney pour tenir compte de la dissolution et le modèle de transit compartimental antérieur pour (transit du médicament dans l'intestin grêle).

### **III.5.3.1 Modèle ACAT-Gastroplus™**

Le progiciel de simulation d'absorption GastroPlus™ (Simulationsplus, Inc. Lancaster, CA, USA), est basé sur un modèle ACAT (Advanced Compartmental Absorption and Transit)[95] qui est un perfectionnement du modèle CAT présenté par Yu et al. [96][97].

Le modèle ACAT est basé sur le modèle de transit décrivant l'intestin grêle comme une série de sept compartiments, mais dans ce modèle, les compartiments de l'estomac et du côlon sont ajoutés.

Le modèle ACAT dans GastroPlus™, modélise la vitesse de changement du médicament en solution dans un compartiment en fonction du transit du médicament dissous dans le compartiment depuis le compartiment précédent, de la dissolution des particules solides, de la précipitation du médicament dissous, de la dégradation du médicament en solution, de l'absorption du médicament et de l'écoulement du médicament hors du compartiment.

Dans un mode de libération contrôlée, la libération du médicament de la forme galénique peut également être simulée.

Le transit entre les compartiments est décrit par une constante de vitesse de transfert qui est déterminée à partir du temps de transit moyen dans chaque compartiment.

La dissolution des particules solides du médicament est décrite par une version modifiée de l'équation de Noyes-Whitney et l'absorption à partir de la lumière intestinale est décrite par une constante d'absorption.

Dans GastroPlus™, la constante d'absorption est calculée en fonction de la perméabilité effective humaine ( $P_{\text{eff}}$ ) et d'un facteur d'échelle d'absorption (ASF) qui corrige la constante d'absorption en fonction des différences régionales de perméabilité le long de l'intestin dues aux différences de pH (affectant l'ionisation et donc la perméabilité de certaines

molécules de médicaments), de surface d'absorption et d'intégrité épithéliale. Dans le mode par défaut, les ASF sont automatiquement calculés en fonction des valeurs  $P_{eff}$  d'entrée, du pH dans les différents compartiments et du  $\log D$  [95]. Dans GastroPlus™, chaque compartiment se voit attribuer un certain temps de transit moyen, un certain pH et un certain volume disponible pour la dissolution.

Étant donné que la physiologie (pH, volume de liquide, etc.) change lorsqu'on passe du côlon proximal au côlon distal, l'utilisation d'un ou de deux compartiments du côlon seulement est une limitation lorsqu'on simule l'absorption de médicaments à partir du côlon.

Cela posera surtout un problème lors de la prédiction de l'absorption de formulations à libération contrôlée ou de l'absorption de médicaments peu solubles administrés à une dose élevée.

### III.5.3.2 Modèle GI-Transit-Absorption (GITA)

Un autre modèle de transit et d'absorption compartimental, le modèle GITA, a été décrit par Sawamoto et al [98] et revu par Kimura et Higaki[99].

Dans ce modèle, le tube digestif est divisé en huit compartiments différents bien agités et, comme dans le modèle CAT le transit du médicament est décrit par une constante de vitesse de transit de premier ordre ( $K_i$  pour l'intestin et  $K_s$  pour l'estomac).

L'absorption dans chaque segment est supposée être un processus de premier ordre décrit par une constante de vitesse d'absorption ( $K_a$ ).

Les quantités de composé dans les différents compartiments sont décrites par l'équation 18 pour l'estomac ( $X_s$ ) et l'équation 19 pour les compartiments intestinaux

$$\frac{dX_s}{dt} = -(K_s + K a_s)X_s \quad 18$$

$$\frac{dX_{i+1}}{dt} = X_i K_i - (K_{i+1} + K a_{i+1})X_{i+1} \quad 19$$

Où  $K$  est la constante de vitesse de transit et  $K_a$  est la constante de vitesse d'absorption (indice  $s$  pour l'estomac et  $i$  pour l'intestin).

Les constantes de vitesse de transit pour le rat ont été estimées à partir d'études in vivo utilisant le rouge de phénol comme marqueur non absorbable et les constantes de vitesse

d'absorption pour les différents segments ont été mesurées en utilisant une méthode in situ en boucle fermée. En utilisant ce modèle, couplé à un modèle pharmacocinétique, Sawamoto et al. [98] ont pu prédire les profils de concentration plasmatique de plusieurs médicaments administrés sous forme de solutions orales.

Un modèle à quatre compartiments a ensuite été utilisé pour décrire le transit gastro-intestinal chez l'homme et ce modèle a permis de simuler raisonnablement bien les concentrations plasmatiques de théophylline chez l'homme après administration orale d'aminophylline [100].

### III.5.4 Modèle de PKsim®/PK-Map™

Willman et al [101] ont développé un modèle physiologique simulant le flux gastro-intestinal et l'absorption des médicaments. Contrairement aux modèles compartimentaux, le tractus gastro-intestinal est modélisé comme un tube unique dont les propriétés changent sur toute sa longueur. Le flux de médicaments est décrit comme un flux de bouchon continu avec un étalement longitudinal autour de la position médiane. Sur la base des paramètres physiologiques du rat recueillis dans la littérature, Willman et al [101] ont décrit l'intestin comme un tube dont le rayon et la surface effective varient. Une fonction de transit (TSI) a été utilisée pour décrire la vidange gastrique de l'estomac et le mouvement ultérieur du médicament dans l'intestin. La fonction de transit a été dérivée sur la base du transit déterminé expérimentalement chez le rat [98]. En utilisant la fonction de transit, la concentration dans la lumière intestinale est calculée comme suit [101]

$$C_{\text{lumen}}(z, t) = \frac{\text{total dose}(1 - F_{\text{abs}}(t))}{\pi r^2(z)L} T_{\text{SI}}(z, t)$$

Où  $F_{\text{abs}}$  représente la fraction de la dose qui a déjà été absorbée,  $r(z)$  représente le rayon intestinal dans l'intestin à la distance  $z$  de l'estomac, et  $L$  est la longueur de l'intestin. Dans le modèle, on suppose que la dissolution se produit instantanément, mais que la solubilité dans les fluides intestinaux peut limiter la concentration luminale du médicament, et on suppose que si la concentration luminale calculée est supérieure à la solubilité de saturation du composé, la concentration luminale est fixée pour être égale à la solubilité de saturation du médicament.

La quantité de médicament absorbée ( $M$ ) dépendra de la perméabilité du composé, de la concentration dans la lumière (en supposant des conditions de chute) et de la surface effective présente pour l'absorption. Ceci peut être exprimé pour une région ( $z$  à  $z + 1$ ) dans un intervalle de temps donné ( $t$  à  $t + 1$ ) comme indiqué par l'équation suivante [101]:

$$\frac{d^2M(z, t)}{dzdt} = P_{\text{eff}}C_{\text{lumen}}(z, t) \frac{dA_{\text{eff}}(z)}{dz}$$

Où  $P_{\text{eff}}$  est le coefficient de perméabilité effective et  $A_{\text{eff}}(z)$  la surface intestinale effective à la position  $z$ . L'intégration de cette expression en fonction du temps ou de la position dans l'intestin donnera les  $F_{\text{abs}}$  en fonction du temps ou de la position dans l'intestin, on obtient le  $F_{\text{abs}}$  en fonction du temps ou de la position dans l'intestin, comme indiqué dans l'Eq. 22 [101].

$$F_{\text{abs}} = \int_{t=0}^{\infty} \int_{z=0}^L \frac{d^2M(z, t)}{dzdt} dzdt / \text{total dose}$$

En utilisant les données de la littérature sur la physiologie humaine et les schémas de transit, Willman et al. [90] ont ajusté le modèle décrit pour tenir compte de la physiologie humaine.

Il existe deux logiciels de simulation in silico disponibles dans le commerce, PK-Map™ et PK-Sim® (Bayer Technology Services, Wuppertal, Allemagne), qui sont basés sur les modèles décrits par Willman et al [102].

Dans ces logiciels, le coefficient de perméabilité intestinale peut être calculé en utilisant la lipophilie et le poids moléculaire d'un composé [102][103] et par conséquent, aucune donnée expérimentale sur la perméabilité n'est nécessaire. Contrairement au modèle décrit par Willman et al [102], les outils de prédiction commerciaux modélisent la vitesse de dissolution en tenant compte de la distribution de la taille des particules solides [104].

### III.6 Modèles pour prédire l'absorption cutanée

La peau humaine est depuis longtemps considérée comme une voie d'accès possible pour les molécules médicamenteuses de pénétrer dans le corps humain.

La peau empêche cependant l'absorption des médicaments de manière assez efficace, car l'un de ses principaux objectifs, comme pour tous les tissus épithéliaux, est de protéger l'organisme en le scellant contre l'environnement.

Bien qu'il existe plusieurs techniques de laboratoire pour évaluer la migration des molécules de médicaments dans et à travers la peau, les modèles informatiques capables de prédire ces résultats expérimentaux de manière fiable présentent des avantages évidents.

L'intérêt pour de tels modèles a donné lieu à de nombreuses approches très différentes, ce qui rend pratiquement impossible de les énumérer toutes.

Les modèles de relation quantitative structure perméabilité (QSPR) tentent de trouver une relation entre le logarithme du coefficient de perméabilité  $k_p$  et les caractéristiques moléculaires. L'ensemble de données Flynn (la collection des logarithmes des coefficients de perméabilité) a été l'une des ressources les plus importantes pour le développement de modèles QSPR.

Une autre compilation, qui se recoupe partiellement, de 123 coefficients de perméabilité mesurés pour 99 produits chimiques différents a été publiée par Wilschut et al. en 1995 [105].

### III.7 Modèle d'absorption pulmonaire en GastroPlus®

Le module de GastroPlus® pour l'absorption et le transit nasal-pulmonaire est basé sur le modèle pulmonaire de Weibel et comprend cinq compartiments distincts : (1) le nez facultatif, (2) la région extra thoracique (naso-oro-pharynx et larynx), (3) la région thoracique (trachée et bronches), (4) la région bronchiolaire (bronchioles et bronchioles terminales) et (5) la région alvéolo-interstitielle (bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires, sac alvéolaires et tissu conjonctif interstitiel). Etant donné qu'une partie du médicament peut être avalée, les compartiments pulmonaires sont liés au module gastro-intestinal ACAT pour prendre en compte cette voie d'administration supplémentaire [106].

# **Partie pratique**

## Partie pratique

### 1 Objectifs

L'étude des médicaments est un processus complexe qui nécessite une compréhension approfondie, les logiciels de simulation jouent un rôle essentiel dans cette exploration, offrant une approche *in silico* puissante pour prédire les propriétés pharmacocinétiques et les effets des médicaments.

Ces outils informatiques permettent aux chercheurs de simuler des systèmes biologiques dans le but de rationaliser la conception de médicaments et d'optimiser leur efficacité.

L'objectif de notre travail est d'identifier, d'analyser, de comparer et d'évaluer la littérature scientifique traitant la prédiction de l'absorption en utilisant les méthodes *in silico*, ainsi que la détermination des logiciels de simulation les plus utilisés, la classe thérapeutique la plus visée et la voie d'administration la plus étudiée.

### 2. Matériel et méthode

Afin de répondre aux questions posées précédemment, nous avons opté pour la réalisation d'une revue systématique de la littérature scientifique qui traite le sujet de méthodes *in silico* dans la prédiction de l'absorption des médicaments. Ce choix étant justifié par le fait que la revue systématique de la littérature constitue l'outil scientifique reconnu adéquat pour ce type de travaux. Pour que les résultats de notre travail soit scientifiquement crédible et reconnu, nous avons opté pour la présentation du rapport de cette revue systématique de la littérature en suivant le guide PRISMA 2009. PRISMA est un protocole de conduite des revues systématiques composé d'une liste de contrôle en 27 points et d'un diagramme de flux, qui a été développé dans le domaine médical par un groupe de 29 chercheurs, dans le but d'accroître la transparence et la précision des examens de la littérature.

Le choix de PRISMA par rapport à d'autres protocoles existants s'explique par la reconnaissance de son exhaustivité, son utilisation dans plusieurs disciplines dans le monde entier, au-delà du domaine médical [107].

## 2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour qu'elle soit notre étude crédible, elle doit répondre aux critères d'inclusion suivants :

L'année de publication entre 2012 et 2022.

Nous avons choisi les articles des 10 dernières années, car c'est la période au-delà de laquelle un article peut ne pas être considéré comme récent;

Une rédaction en anglais, car la plupart des études dans le domaine de la recherche scientifique sont en anglais; Type d'article ; article de recherche.

Notre revue est concernée par les études expérimentales originales.

Les études sont exclues si elles répondaient aux critères d'exclusion suivants : Les articles de revues, des commentaires, des thèses, des chapitres du livre et des livres ; les études hors notre sujet de recherche

## 2.2 Sources des données

Une recherche de littérature approfondie est menée à l'aide de deux bases de données différentes : Google Scholar et ScienceDirect. Le choix de ces bases est orienté du fait de leur accessibilité gratuite et la facilité de la recherche. La recherche bibliographique a été entamée le 9 mai 2023 sur les deux bases de données. Par contre, la dernière recherche a été effectuée le 13 mai 2023 sur Google Scholar et le 15 mai 2023 sur ScienceDirecte.

## 2.3 Stratégie de recherche

### 2.3.1 Stratégie de recherche sur Google Scholar

L'utilisation de paramètres avancés de recherche sur Google Scholar permet de spécifier les résultats obtenus.

Les mots-clés de la recherche avancée sont :

Articles contenant tous les mots suivants : ADMET IN SILICO SIMULATION SOFTWARE METHODS;

- Cette expression exacte :prediction of oral drug absorption ;
- Articles datés de : 2012-2022.

### 2.3.2 Stratégie de recherche sur Science Direct

La recherche avancée est différente de celle de Google scholar, donc il y a quelques modification des mots clés

La recherche soit en Open access

The subject areas c'est Pharmacology Toxicology and pharmaceutical science

Key words: Prediction of drug absorption using in silicomethods,software

### 2.4Sélection des études

Les études identifiées sont téléchargées, et les doublons sont supprimés.

Tout d'abord, les études sont sélectionnées sur la base du titre et résumé. La deuxième étape, la sélection sur le texte intégral.

### 2.5 Extraction des données

Chaque article est lu attentivement, et les informations nécessaires pour l'étude systématique de chaque article sont enregistrées dans un fichier Excel.

Les données extraites incluent (1) le titre de l'article, (2) le journal dans lequel l'article est publié, (3) l'année de publication, (4) les noms des auteurs de l'étude, (5) Logiciels utilisés (6) Les molécules étudiées, (7) Objectifs de chaque étude, (8) Conclusion de l'étude

### 2.6 Synthèse des résultats

Les informations recueillies, sont étudiées d'une manière statistique en utilisant le programme Microsoft Excel 2007. Les critères à étudier d'une manière statistique sont :

1. Objectifs des articles :

- Etudes des molécules en utilisant les logiciels in silico
- Etudes de capacités des logiciels de prédire les propriétés pharmacocinétiques des molécules.

## 2. Les logiciels utilisés :

- GastroPlus™
- ADMET PREDICTOR®
- PKSIM®
- GISIM®
- SIMCYP®
- MoBi®
- Stella®

## 3. Année de publication :

- 2012-2014
- 2015-2018
- 2019-2022

## 4. Molécules utilisés selon leur classe thérapeutique :

54 molécules réparties en plusieurs classes thérapeutiques

## 5. Les espèces utilisées :

- Population sain
- Population présente une maladie spécifique
- Femme enceinte
- Rats
- Chiens
- Souris
- Singe

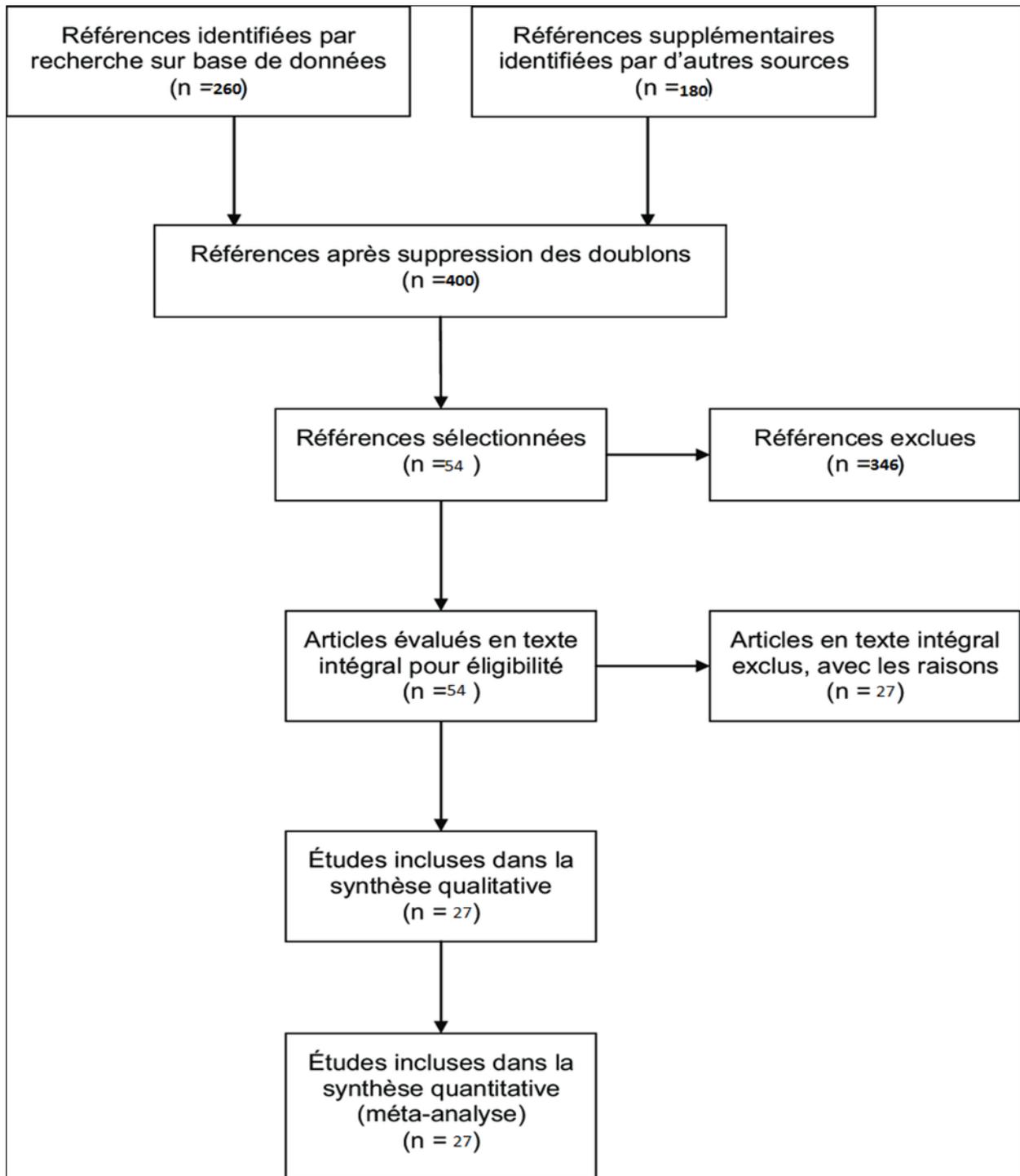
## 6. Mode d'administration :

- Orale
- Intraveineuse
- Inhalation
- Sous-cutanée

### 3. Résultats

#### 3.1 Sélection des études

Au total, 27 études ont été incluses dans cette revue. La recherche dans les bases de données Google Scholar et ScienceDirect a fourni un total de 440 articles. Après ajustement des doublons, il en restait 400. Parmi celles-ci, 346 études ont été écartées, car après examen des titres et résumés, il est apparu que ces articles ne répondaient pas aux critères, ou que le texte intégral de l'étude ne pouvait pas être téléchargé. Le texte intégral des 54 articles restants a été examiné plus en détail. Il est apparu que 27 études ne répondaient pas aux critères d'inclusion décrits. 27 études répondaient aux critères d'inclusion et ont été incluses dans la revue systématique. (Voir le diagramme de flux PRISMA de la figure suivante).

**Figure 10** : Diagramme de flux PRISMA montrant la sélection des articles [105]

Les données extraites ont été résumées dans le tableau suivant :

**Tableau II** : Les données extraites des articles

Référence	Software	Drug	Objectif	Conclusion
[108]	GastroPlu <sup>s™</sup>	Indacaterol	La faisabilité de cette simulation en tant qu'outil efficace pour le développement de produits inhalés.	La simulation PBPK peut être un outil puissant pour soutenir la recherche et le développement de produits inhalés et économiser le coût et le temps des expérimentations animales et des essais cliniques, mais il convient de noter qu'une vérification suffisante du modèle doit être effectuée pour garantir l'exactitude de l'application du modèle.
[109]	GastroPlu <sup>s™</sup> /SimCYP	Neutral and Free acid drug (Lobucavir Ganciclovir)	Evaluer en stade préclinique l'absorption orale des médicaments de faible solubilité aqueuse	Les résultats de la présente étude seraient d'une grande utilité pour la progression générale des modèles d'absorption basés sur la physiologie
[110]	GastroPlu <sup>s™</sup>	Compound a free base (BCS II/IV)	Développer la qualité dès la conception en biopharmacie dès les premières étapes du développement - comprendre les effets du pH gastrique sur l'absorption	Les approches in silico telles que la modélisation PBPK peuvent jouer un rôle essentiel dans l'avancement des connaissances biopharmaceutiques tout au long du développement
[111]	GastroPlu <sup>s™</sup>	Bisoprolol	Construire un modèle qui prédit la pharmacocinétique du Bisoprolol dans des populations saines diffère par l'âge, le sexe et	Bien qu'une validation approfondie soit nécessaire à l'avenir

			l'origine ethnique	
[112]	PK Sim/MoB i	Furosemide/Probenecide	Fournir des modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK) du corps entier du probénécide et du furosémide, en vue de leur application dans la modélisation des interactions médicamenteuses	Les modèles PBPK sont des outils utiles pour soutenir des études pareils
[113]	PK Sim	Buprenorphine	Prédire la pharmacocinétique de la Buprénorphine en pédiatrie à l'aide de la modélisation PBPK	Avec l'extension réussie du modèle PBPK pour adultes aux enfants et nouveau-nés prématurés, nous confirmons le potentiel de la modélisation PBPK pour prédire la pharmacocinétique en pédiatrie
[114]	SimCYP	Danazol (BCS II)	Détailler le développement et l'application du modèle ADAM canin Simcyp à neuf formulations orales de danazol et comparer les prédictions du modèle aux données pharmacocinétiques canines in vivo tirées de la littérature publiée.	L'utilisation d'approches de modélisation mécaniste in silico permet d'explorer les ramifications multiples des formulations qui peuvent être utilisées pour améliorer la solubilité de composés hautement lipophiles tels que le danazol.
[115]	GastroPlus <sup>TM</sup>	BCS IV	Chercher à comprendre la raison du succès apparent du furosémide en tant que produit commercialisé, malgré ses mauvaises propriétés biopharmaceutiques, et sa classifica-	Des simulations informatiques de l'absorption du Férosémide et des concentrations plasmatiques concomitantes après administration orale chez l'homme ont été réalisées à l'aide de GastroPlus

			tion en tant que médicament de classe IV du BCS, afin de permettre le développement de futurs composés de classe IV.	
[116]	GISim/SimCYP/GastroPlus™	Bisoprolol (BCS I) Nifedipine (BCS II) Cimetidine (BCS III) Furosemide (BCSIV)	Examiner l'influence de la classe du système de classification biopharmaceutique sur le succès de la simulation	La capacité des modèles PBPK à prédire l'absorption orale était très bonne pour les classes 1 et 2
[117]	GastroPlus™/ADMET Predictor	Piperine	Etudier les paramètres ADME et comprendre les incertitudes qui affectent l'absorption de la Pipérine	GastroPlus est un outil utile pour démontrer l'absorption de la pipérine, ce dernier est possible par diffusion passive chez le rat et l'homme des études supplémentaires sont nécessaires
[118]	GastroPlus™	Ketoconazole	Démontrer comment GastroPlus peut être utilisé pour prédire la pharmacocinétique clinique du Ketoconazole dans un état physiologique normal et par rapport à un pH gastrique élevé	GastroPlus a permis de prédire avec précision les profils de concentration plasmatique en fonction du temps pour Ketoconazole dans différents états physiologiques, ce qui montre l'utilité des modèles in silico pour soutenir les changements dans la pratique clinique
[119]	PK Sim/MoBi	Emtricitabine Dolutegravir Raltegravir	Développer et évaluer un nouveau processus de modélisation pharmacocinétique basés sur la physiologie pour prédire	Les résultats démontrent la faisabilité générale de l'application des modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie, ces modèles peuvent améliorer la

			le devenir périnatal des médicaments antiviraux administrés pendant la période prénatale aux femmes enceintes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine	compréhension de la pharmacocinétique aux cours des premiers jours postnatales et permettre de prédire l'exposition aux médicaments dans cette population
[120]	GastroPlus <sup>TM</sup>	Metformine	Prédire l'absorption de la Metformine chez des personnes en bonne santé et chez des patients souffrant d'insuffisance rénale	La modélisation PBPK a le potentiel d'expliquer les changements complexes dans l'absorption et l'élimination des médicaments dans différents organes et tissus induits par des conditions pathologiques, Ces modèles ont le potentiel de jouer un rôle important dans la médecine de précision à l'avenir
[121]	GastroPlus <sup>TM</sup>	Metformine	Etudier l'influence du pontage gastrique sur l'absorption de la Metformine	Les simulations informatiques peuvent être utilisées pour simuler l'impact et le contexte mécanistique de la maladie ou d'autres changements physiologiques tels que la chirurgie
[122]	SimCYP/ GastroPlus <sup>TM</sup>	Fluconazole Ketoconazole	Étudier les étapes limites de l'absorption orale du fluconazole et du kétoconazole chez l'enfant à l'aide d'un modèle d'absorption pédiatrique in silico	L'utilisation des modèles de simulation peut contribuer à l'identification correcte de l'étape ou des étapes limitant l'absorption du médicament dans différent groupe pédiatrique

[123]	PK Sim	Cilostazol	Prédire la pharmacocinétique pour valoriser la performance de différentes formes de dosages administrés par voie orale	La modélisation et la simulation mécanistes peuvent aider à acquérir des connaissances sur l'influence des propriétés du médicament et/ou de la formulation sur la pharmacocinétique in vivo et soutenir la traduction de cette dernière entre les différentes espèces
[124]	GastroPlus <sup>TM</sup> /ADM ET Predictor	Petites molécules apparentées à des médicaments	Prédire avec précision le profil pharmacocinétique de petites molécules apparentées à des médicaments	L'applicabilité de cette approche peut fournir des informations clés permettant la découverte précoce et le développement exploratoire pour prédire les profils d'absorption et de disposition
[125]	Stella	Composé à (BCSIV)	Prédire les profils plasmatiques d'une formulation à IR (libération immédiate) du composé A à l'état de jeûne et d'alimentation	La technique de simulation in silico semble être un outil très utile pour prédire et simuler les profils plasmatique lorsqu'ils sont combinés avec des méthodes in vitro
[126]	GastroPlus/ADM ET Predictor	Ciprofloxacine/Caffeine	Illustrer l'utilisation de l'approche PBPK pour prédire la pharmacocinétique humaine ainsi que la Drug-Drug-Interaction à l'aide de paramètres dérivés in silico, in vivo et in vitro.	Cette étude suggère que les paramètres dérivés in silico peuvent être utiles et acceptables pour la prédiction pharmacocinétiques s'ils sont appliqués avec soin
[127]	PK Sim	Torasemide Talinolol Midazolam Caffeine	Extrapoler des informations pharmacocinétiques d'une espèce de référence à une espèce	Les modèles PBPK peuvent être utilisés pour l'intégration des données précliniques et la planification des études de

		Morphine Docetaxel Dextromet orphane Cyclospori ne Erythromy cine Pravastatin e	cible en incorporant des connaissances mécanistes sur les différentes espèces	première application chez l'homme
[128]	GastroPlu s™	Voriconaz ole/AINS	Construire des modèles PBPK en appliquant les propriétés pharmaco- cinétiques et physico- chimiques à l'aide de GastroPlus	GastroPlus permet de construire des modèles PBPK en appliquant les propriétés pharmacocinétiques et physicochimiques du Voriconazole et des AINS
[129]	GastroPlu s™	Meloxica mIbuprofe n	Simuler la pharmaco- cinétique du Méloxicam et de l'Ibuprofene dans des états douloureux et non douloureux à l'aide de GastroPlus	Les simulations informatiques des états pathologiques peuvent être utilisées pour optimiser la libération du médicament à partir des formes de dosages afin de surmonter les insuffisances signalées dans l'absorption du médicament
[130]	GI Sim	Aprepitan Carbamaze pineDanaz olFelodipi neFenofibr ateFexofen adineGrise ofulvineIrb esartanKet	Evaluer la performance prédictive du modèle d'absorption mécaniste basé sur la physiologie, GI-Sim	Les résultats de l'étude actuelle sont très encourageants et montrent qu'il est possible d'obtenir des prévisions utiles de l'absorption intestinales si les données d'entrée sont de haute qualité, ce qui permettrait d'améliorer l'efficacité du développement

		oconazole		
[131]	GastroPlu <sub>s</sub> <sup>TM</sup>	Nifedipine	Développer des modèles IVIVC pertinents et d'évaluer leur applicabilité et leur utilité dans la caractérisation des médicaments biopharmaceutiques.	Les résultats obtenus indiquant que différentes approches in silico peuvent être utilisées avec succès dans le développement des modèles in vitro-in silico-in vivo
[132]	GastroPlu <sub>s</sub> <sup>TM</sup>	Rifampicine	Mettre au point un système d'administration de médicaments auto-nano émulsifiant solidifié (SNEDDS) chargé de rifampicine (RIF-OF1 solidifié) en vue d'évaluations in vitro et in vivo en utilisant la simulation par GastroPlus	L'étude de simulation GastroPlus a révélé une bonne corrélation entre le profil de libération in vitro et les données in vivo
[133]	PKSim	Carvedilol	Effectuer une caractérisation rapide et rentable de produits pharmaceutiques similaires disponibles sur le marché local	L'application de l'approche in vitro-in silico-in vivo constitue une alternative intéressante pour aborder et réduire la variabilité des produits biopharmaceutique dans les pays en développement où la bioéquivalence n'est pas exigée
[134]	GastroPlu <sub>s</sub> <sup>TM</sup>	Ketoconazole	Sélectionner le solvant le plus approprié pour l'administration sous cutanée en respectant la pharmacocinétique	GastroPlus aide à prédire le solvant le plus approprié dans cette étude

### 3.2 Caractéristiques des études incluses

Toutes les études finales de la revue ont traité les logiciels de simulation.

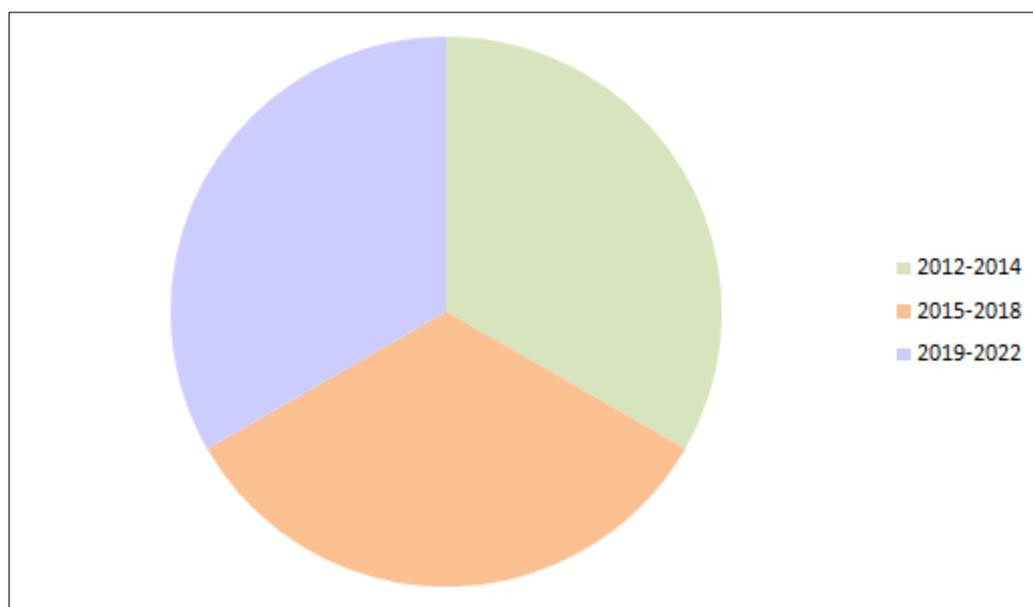
**Objectif :** Evaluer l'apport de ces logiciels dans le développement de molécules, et plus spécifiquement dans le domaine pharmacocinétique, notamment en ce qui concerne l'absorption.

### 3.3 Interprétation des résultats statistiques

#### 3.3.1 Répartition des études selon l'année de publication

**Tableau III :** Répartition des articles selon l'année de publication

Année	2012-2014	2015-2018	2019-2022
Nombre d'articles	9	9	9



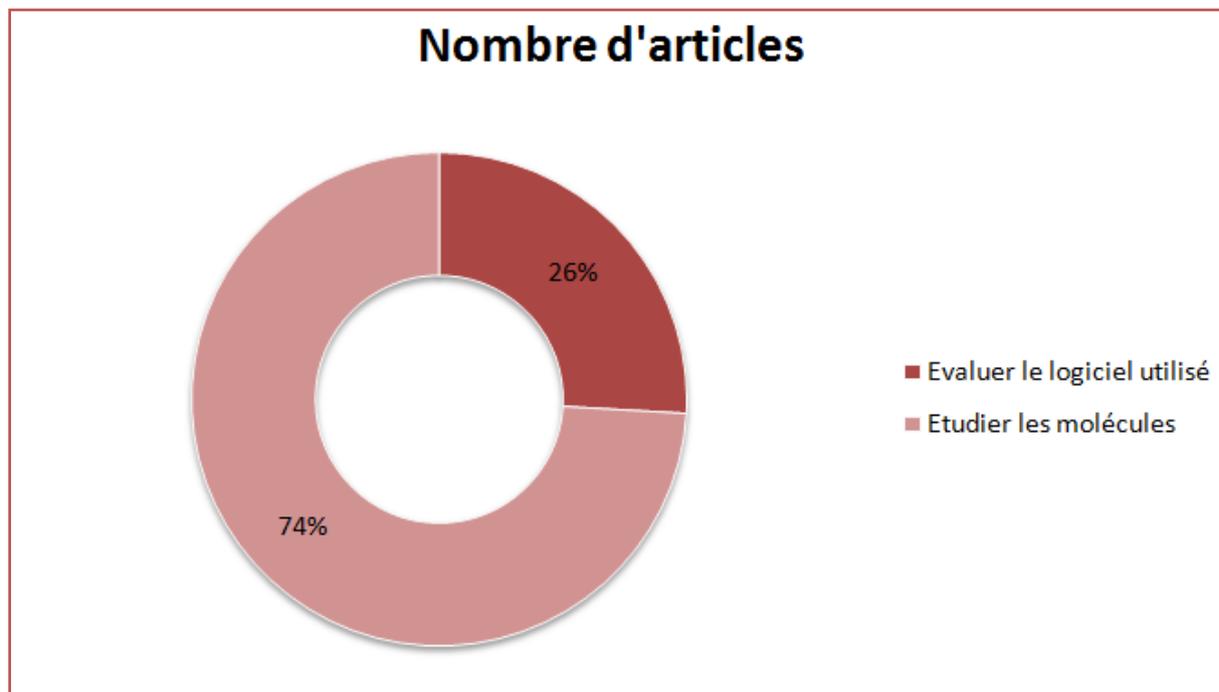
**Figure 11 :** Répartition des études selon l'année de publication

#### Commentaire :

D'après le tableau et la figure on observe la même fréquence de publication pour les trois périodes, (9 études pour chaque période).

### 3.3.2 Répartition des études selon l'objectif

- Evaluer le logiciel utilisé : 7
- Etudier les molécules : 20



**Figure 12** : Répartition des articles selon l'objectif

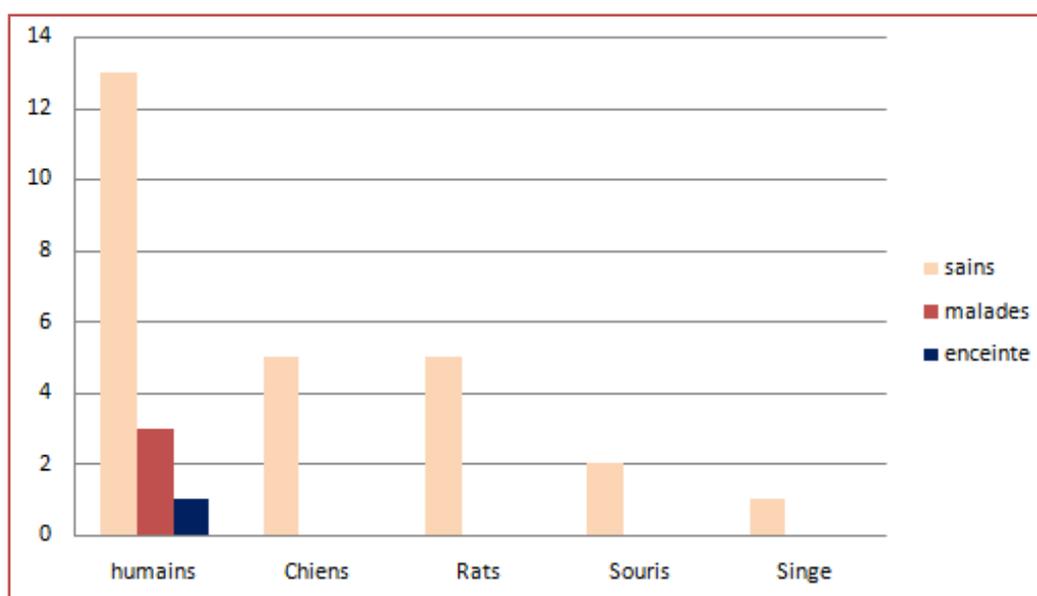
#### Commentaire :

L'objectif élaboré par la majorité des articles (74%) est l'étude des molécules en utilisant les logiciels de simulation.

### 3.3.3 Répartition des études selon l'espèce

**Tableau IV :** Etude selon l'espèce utilisée

Espèce		Nombre d'étude
Humains	Sain	13
	Malade	3
	Enceinte	1
Chiens		5
Rats		5
Singe		1
Souris		2



**Figure 13 :** Répartition des études selon l'espèce

#### Commentaire :

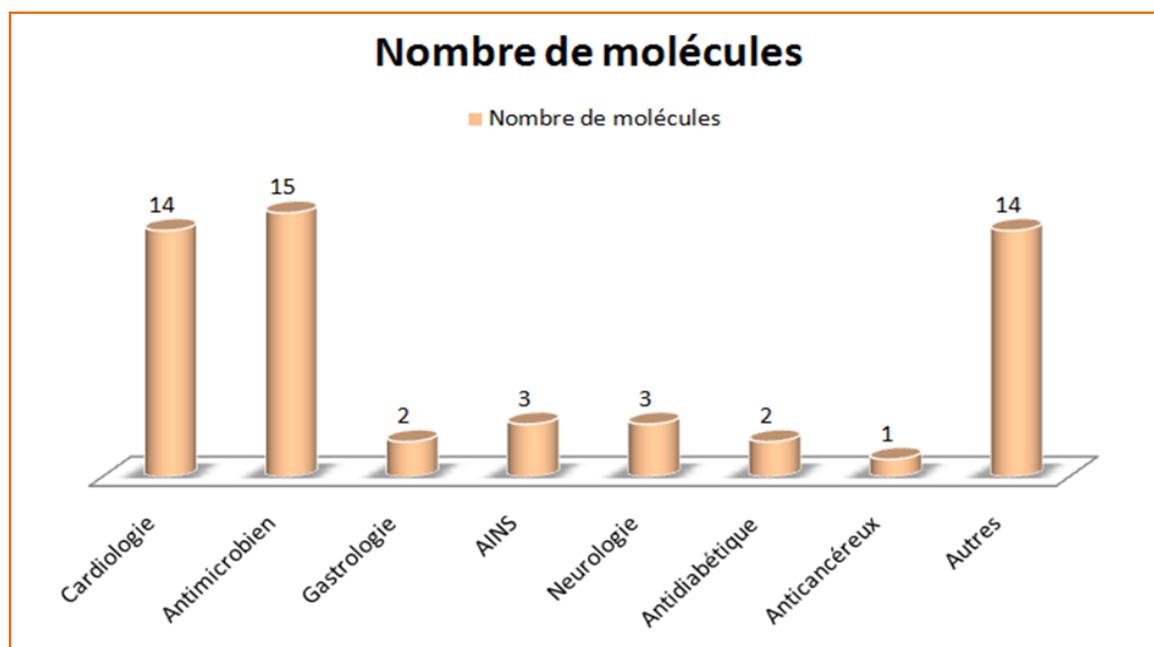
D'après le tableau et la figure, on observe que la population humaine saine est la plus utilisée puis les chiens et les rats par contre une seule étude qui a utilisé le singe.

Remarque : Nous avons calculé le total plutôt que le nombre d'articles, car certaines études utilisent plusieurs espèces différentes.

### 3.3.4 Répartition des études selon la classe thérapeutique

**Tableau V** : Etude selon la classe thérapeutique utilisé

Classe thérapeutiques	Nombre de molécules	Pourcentages
Cardiologie	14	0.26
Gastrologie	2	0.037
Antimicrobien	15	0.27
Neurologie	3	0.055
Antidiabétiques	2	0.037
Anti inflammatoire	3	0.055
Anticancéreux	1	0.018
Autres	14	0.26
Total	54	100%



**Figure 14** : Répartition des études selon la classe thérapeutique

**Commentaire :**

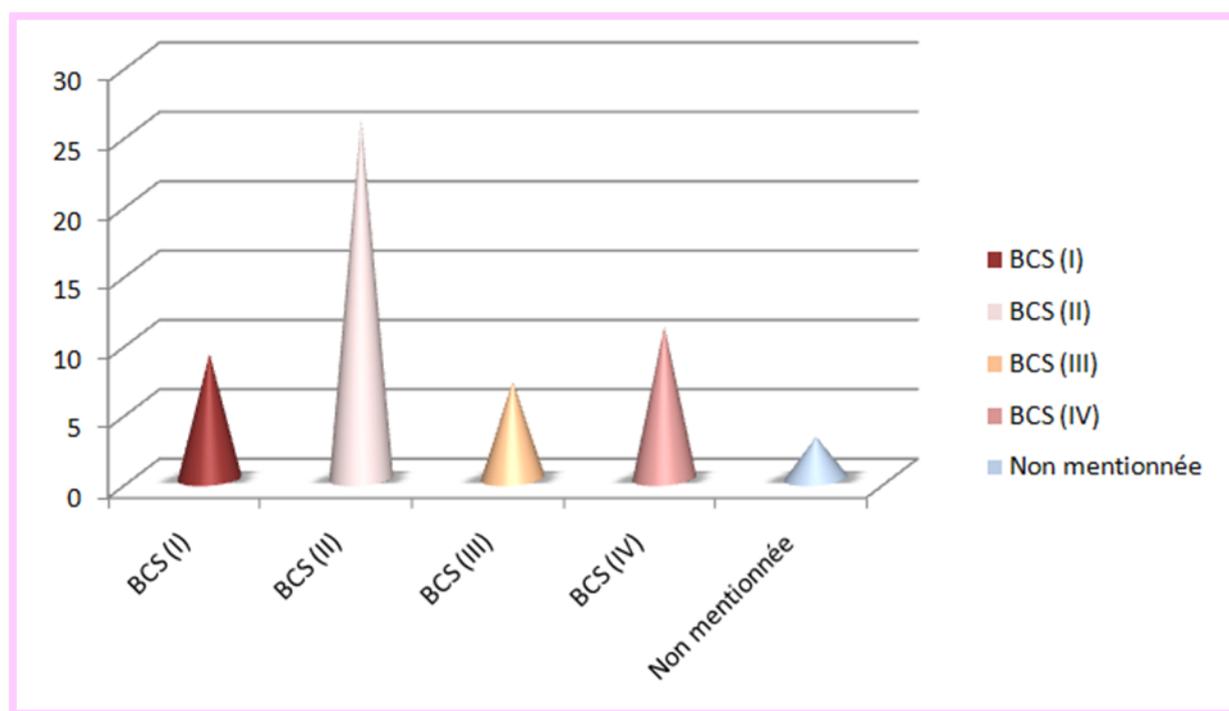
Les antimicrobiens sont les plus utilisés ensuite la classe de cardiologie , les autres molécules sont réparties en plusieurs classes différentes.

Remarque : Nous avons calculé le total plutôt que le nombre d'articles, car certaines études utilisent plusieurs classes différentes.

### 3.3.5 Répartition des études selon le système de classification biopharmaceutique

**Tableau VI : Etude selon la BCS**

BCS	BCS (I)	BCS (II)	BCS (III)	BCS (IV)	Non mentionné
Nombre	9	26	7	11	2



**Figure 15 :** Répartition des études selon le système de classification biopharmaceutique

**Commentaire :**

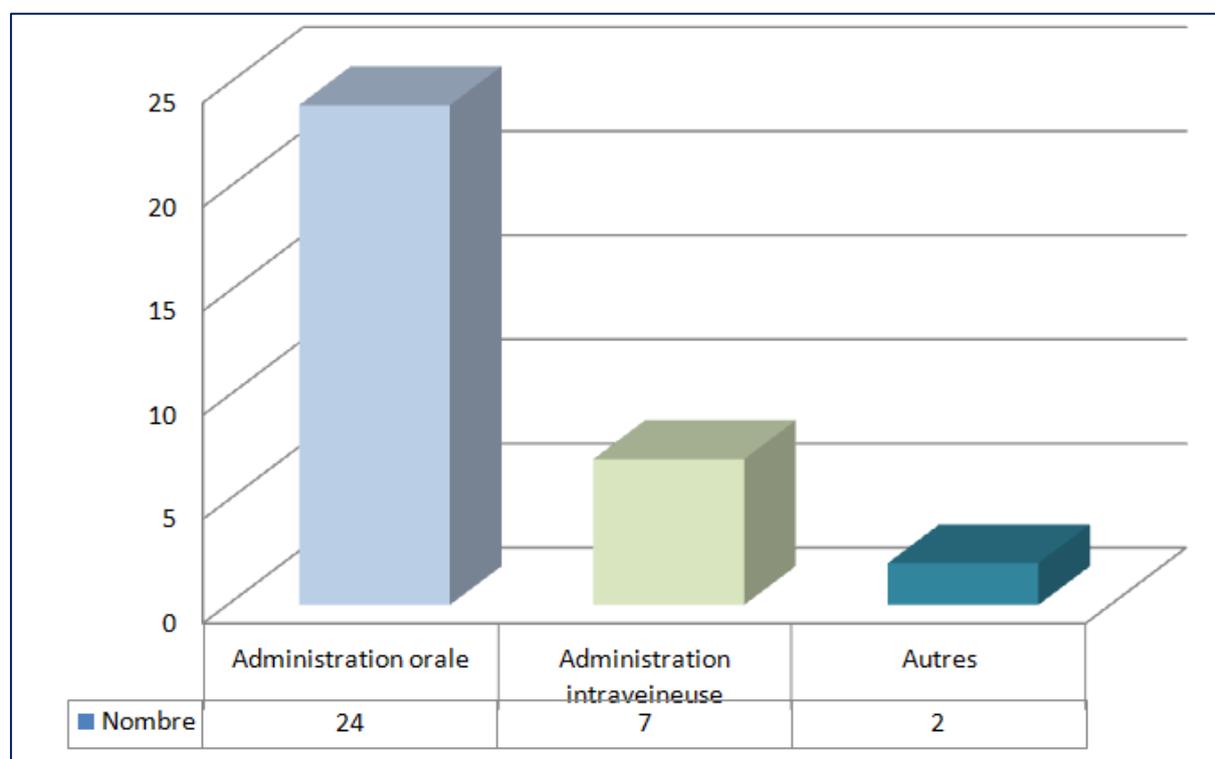
La classe biopharmaceutique la plus examinées est la classe (II) ensuite BCS (IV) puis BCS (I) et BCS (III)

Remarque : Nous avons calculé le total plutôt que le nombre d'articles, car certaines études utilisent plusieurs classes biopharmaceutiques différentes.

### 3.3.6 Répartition des études selon le mode d'administration

**Tableau VII :** Etude selon le mode d'administration

Mode d'administration	Mentionné
Administration orale	24
Administration intraveineuse	7
Autres	2



**Figure 16 :** Répartition des études selon le mode d'administration

#### Commentaire :

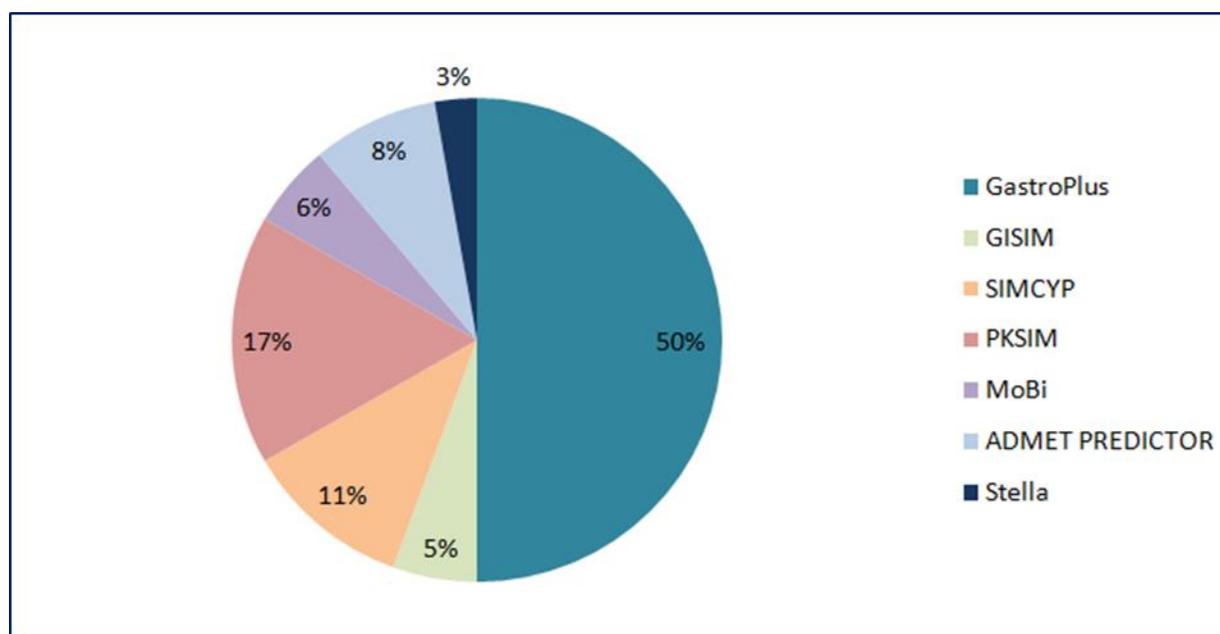
D'après la figure la majorité des études (72.72%) ont utilisées l'administration par voie orale.

Remarque : Nous avons calculé le total plutôt que le nombre d'articles, car certaines études utilisent plusieurs voies d'administration.

### 3.3.7 Répartition des études selon le logiciel de simulation utilisé

**Tableau VIII** : Etude selon le logiciel utilisé

LOGICIEL	GastroPlus	GISIM	SIMCYP	PKSIM	MoBi	ADMET PREDICTOR	STELLA
Nombre	18	2	4	6	2	3	1



**Figure 17** : Etude selon le Logiciel de simulation utilisé

#### Commentaire :

On observe que le logiciel de simulation le plus utilisé est GastroPlus® (18 études) puis PKSIM (6 études) puis SIMCYP (4 études)

Les autres logiciels de simulation varient entre 1 à 3 études.

Remarque : Nous avons calculé le total plutôt que le nombre d'articles, car certaines études utilisent plusieurs logiciels de simulation.

#### 4. Discussion

L'objectif principal de cette revue est d'étudier la prédiction de l'absorption des médicaments en utilisant les méthodes *in silico*. Afin d'atteindre cet objectif, nous avons passé en revue 440 articles de journaux scientifiques et selon les critères de choix 27 articles ont été sélectionnés. Les résultats de la présente étude suggèrent que : (1) 66% des études sont élaborés ces 8 dernières années ; (2) la plupart des études visant l'étude générale des molécules en utilisant des logiciels de simulation ; (3) Les études sont basées sur des populations saines ; (4) Les Antimicrobiens sont les plus étudiés ; (5) La classe biopharmaceutique II est la plus examinés ; (6) la majorité des études utilisent la voie d'administration orale ; (7) le logiciel de simulation de choix est GastroPlus™ .

Parmi les 440 articles, plus de 50 ont été publiés entre 2019 et 2022, ce qui indique l'importance croissante des prédiction de l'absorption des médicaments *in silico*, selon Alqahtani [135] l'utilisation et l'application des modèles *in silico* ont considérablement augmenté ces dernières années et devront continuer à le faire à l'avenir.

Les modèles *in silico* sont utilisés comme un outil complémentaire dans l'étude de molécules (74 % des études de molécules utilise les logiciels de simulation), Ces modèles actuellement disponibles ont apporté une contribution à la recherche. Selon le même auteur, il reste encore beaucoup à faire dans ce domaine afin de développer des modèles de prédiction plus fiable et plus précis [135].

Il ressort que la population saine est la plus souvent utilisée (43.33 % des cas). Cependant, selon Jafaripour et al. [136] les logiciels de simulation offrent la possibilité de sélectionner des populations virtuelles et de choisir l'âge et le poids en fonction de l'étude en cours.

Dans notre recherche les antimicrobiens sont les molécules les plus examinés (27 %). La résistance bactérienne et la propagation rapide des virus constituent un problème majeur pour les chercheurs.

L'avantage de ces modèles est qu'ils contribuent à réduire les coûts, le temps et les exigences [2] ce qui explique pourquoi les chercheurs accordent une grande importance aux antimicrobiens.

Selon les résultats trouvés dans notre travail, les molécules de BCS (II) sont les plus étudiées puis la classe (IV), En effet, selon « la sélection des candidats thérapeutiques potentiels repose sur leur capacité à se lier aux récepteurs cellulaires étant donné que cette liaison implique des interactions hydrophobes, les médicaments lipophiles sont généralement privilégiés pour le développement ; La classe BCS (IV) trouve en deuxième position car il existe un manque d'étude de cette dernière (entre 2000-2011 aucune approbation de médicament n'a été enregistré), et plus particulièrement dans le développement des vaccins[132][137].

L'administration par voie orale est la plus prédominante[130][137] par rapport aux autres voies (72.72 %), les logiciels de simulation sont spécialisés dans l'absorption gastro-intestinale d'où cette prédominance, En revanche ils sont moins développés pour d'autres voies.

Selon notre revue GastroPlus™ est le plus utilisé 50 % du total puis PKSIM en deuxième position (17 %), GastroPlus™ offre de nombreuses options pour la description des phases de libération et d'absorption et il est composé de nombreux modules indépendants tels que ADMET Predictor™.

Selon Chasseloup, s. d.[138] Le choix de logiciel dépend des besoins spécifiques de l'utilisateur et de la nature de la recherche entreprise. Cependant il convient de noter que l'importation des fichiers dans GastroPlus™ peut être moins pratique que dans d'autres logiciels tels que PKSim et SimCYP qui permettent une importation directe depuis Microsoft Excel. Cette étape peut être chronophage surtout pour les grandes bases de données ou les études avec design complexes.

Bien que notre étude a pu être menée à bien, elle présente néanmoins certaines limites :

- Le choix des deux bases de données peut limiter la sélection d'un plus grand nombre d'articles.

- Dans ces bases de données sélectionnées, nous n'avons pas pu sélectionner certains articles, car nous n'avons pas accès à l'intégralité de ces articles.
- Manque de revue systématique pour comparer les résultats.
- Les logiciels de simulation sont payants.

# **Conclusion**

## Conclusion

L'absorption des médicaments joue un rôle essentiel dans le processus de développement et de recherche de nouvelles molécules thérapeutiques. Elle détermine directement l'exposition du médicament à sa cible thérapeutique.

Dans le cadre du développement de médicaments, la prédiction de l'absorption est cruciale pour identifier les composés les plus prometteurs parmi nombreux candidats potentiels, ainsi que pour optimiser la formulation et la posologie des médicaments. Les méthodes *in silico* offrent une approche efficace permettant d'évaluer rapidement et de manière prédictive l'absorption des médicaments ainsi qu'elles offrent une alternative efficace et économiquement viable aux méthodes expérimentales traditionnelles, en permettant une évaluation prédictive rapide dès les premières étapes du développement, ces méthodes permettent d'optimiser la conception de médicaments et de réduire les coûts et les délais associés aux essais cliniques. Cela permet de prioriser les composés ayant une probabilité accrue d'être bien absorbés par l'organisme.

L'utilisation des méthodes *in silico* permet d'accélérer et de rationaliser le processus de découverte de médicaments. Cela réduit la dépendance aux essais expérimentaux coûteux et chronophages, tout en fournissant des informations précieuses pour guider la conception et l'optimisation des médicaments.

Il convient toutefois de noter que les méthodes *in silico* ne doivent pas être considérées comme des substituts aux études expérimentales approfondies. Elles doivent être utilisées en complément des approches expérimentales pour obtenir une compréhension plus complète et précise de l'absorption des médicaments. Néanmoins, leur utilisation croissante dans la recherche pharmaceutique ouvre de nouvelles perspectives passionnantes pour accélérer le développement de médicaments plus efficaces et sûrs, offrant ainsi d'importants avantages tant pour les chercheurs.

Notre étude expérimentale a porté sur une revue systématique effectuée par l'analyse de 27 articles scientifiques publiés ces 10 dernières années et qui traitent la prédiction de l'absorption des médicaments en utilisant les logiciels de simulation. En effet, notre étude a montré que les logiciels de simulation sont largement utilisés ces dernières années, ils permettent d'explorer différentes conditions expérimentales virtuellement, ce qui facilite l'optimisation de la formulation et de la posologie des médicaments. Cependant, il convient

de souligner que les simulations in silico ne remplacent pas complètement les études expérimentales.

Dans une perspective d'avenir, dans les prochaines études, il, serait intéressant de :

- Mettre à jour périodiquement la revue d'article et analyser les nouveaux articles ;
- Elargir la recherche à plus de bases de données ;
- Publier des articles scientifiques sur les études de la prédiction de l'absorption des médicaments.

Notre travail original permettra aux chercheurs d'examiner les études qui ont été réalisées sur les méthodes in silico dans la prédiction de l'absorption des médicaments, afin d'obtenir de meilleurs résultats. Ces informations vont permettre un gain de temps, d'efforts et d'argent, ce qui est important pour tout chercheur. Nous espérons que nos efforts serviront de début pour d'autres études futures qui viseront à compléter et continuer ce qu'on a entrepris et qu'on aimerait bien voir aboutir.

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

- [1] S. Choi, C.-Y. Kang, B.-J. Lee, et J.-B. Park, « In Vitro-In Vivo Correlation Using In Silico Modeling of Physiological Properties, Metabolites, and Intestinal Metabolism », *Curr. Drug Metab.*, vol. 18, n° 11, p. 973 - 982, janv. 2018, doi: 10.2174/1389200218666171031124347.
- [2] R. Thiébaud, B. Hejblum, et L. Richert, « L'analyse des « Big Data » en recherche clinique », *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique*, vol. 62, n° 1, p. 1-4, févr. 2014, doi: 10.1016/j.respe.2013.12.021.
- [3] V. Michaud, « Études in vitro et in vivo évaluant le rôle du métabolisme des médicaments par les CYP450s comme facteurs de variabilité interindividuelle dans la réponse aux médicaments ».
- [4] D. E. Kaâda, « Correspondant au 29 juillet 2018 ».
- [5] « MÉDICAMENTS - Encyclopædia Universalis ». <https://www.universalis.fr/encyclopedie/medicaments/> (consulté le 3 juillet 2023).
- [6] M. E. Kettani, « Les découvertes arabo-musulmanes dans l'histoire de la médecine », *lecourrierdelatlas*, 30 juin 2020. <https://www.lecourrierdelatlas.com/les-decouvertes-arabo-musulmanes-dans-lhistoire-de-la-medecine/> (consulté le 3 juillet 2023).
- [7] J.-P. Gaudillière, « IV. Sciences, médecine et industrie : l'histoire du médicament », in *Repères*. Paris: La Découverte, 2008, p. 66-83. Consulté le: 3 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-medecine-et-les-sciences--9782707145192-p-66.htm>
- [8] « De la molécule au médicament », *CultureSciences-Chimie*. <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/de-la-molecule-au-medicament> (consulté le 24 mai 2023).
- [9] « Qu'est-ce qu'un médicament ? », *Ministère de la Santé et de la Prévention*, 24 mai 2023. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament> (consulté le 24 mai 2023).

- [10] « Le cycle de vie du médicament », *PHARMACIE DE LA CREULE*. <https://pharmaciedelacreule.fr/conseils-sante/le-cycle-de-vie-du-medicament> (consulté le 24 mai 2023).
- [11] « Le Développement Chimique (1/3) : de la découverte d'un principe actif à la commercialisation d'un médicament », *CultureSciences-Chimie*. <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/le-developpement-chimique-13-de-la-decouverte-d> (consulté le 3 juillet 2023).
- [12] J. Delrieu, P. J. Ousset, et B. Vellas, « Essais thérapeutiques de phase I dans la maladie d'Alzheimer », in *Traité sur la maladie d'Alzheimer*, Paris: Springer Paris, 2013, p. 357-363. doi: 10.1007/978-2-8178-0443-9\_22.
- [13] « 1PHASES.pdf ».
- [14] dp\_admin, « Fabrication d'un médicament. Étape 10 : gestion du cycle de vie », *EUPATI Toolbox*, 3 août 2015. <https://toolbox.eupati.eu/resources/fabrication-dun-medicament-etape-10-gestion-du-cycle-de-vie/?lang=fr> (consulté le 24 mai 2023).
- [15] SemiColonWeb, « schema-etape-amm », *Resimede*. <http://resimede.info/schema-etape-amm/> (consulté le 4 juillet 2023).
- [16] « Pharmacocinétique : définition, spécificités, utilité - Ooreka ». <https://medicament.ooreka.fr/astuce/voir/725845/pharmacocinetique> (consulté le 24 mai 2023).
- [17] « Principes clés de pharmacologie - EUPATI Toolbox ». <https://toolbox.eupati.eu/resources/principes-cles-de-pharmacologie/?lang=fr&print=print> (consulté le 4 juillet 2023).
- [18] « Etapes du devenir du médicament ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament> (consulté le 24 mai 2023).
- [19] « Revue générale de la pharmacodynamie - Pharmacologie clinique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*.

- <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacodynamie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-pharmacodynamie> (consulté le 24 mai 2023).
- [20] « UFMJ-9782294719578.pdf ». Consulté le: 3 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.unitheque.com/UploadFile/DocumentPDF/B/A/UFMJ-9782294719578.pdf>
- [21] « Absorption ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption> (consulté le 3 juillet 2023).
- [22] « initiation\_la\_cinetique.pdf ». Consulté le: 3 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours\\_Ligne/cours\\_21\\_22/Pharmacologie\\_A3/initiation\\_la\\_cinetique.pdf](https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/cours_21_22/Pharmacologie_A3/initiation_la_cinetique.pdf)
- [23] « La cellule ». <http://recap-ide.blogspot.com/2013/12/la-cellule.html> (consulté le 4 juillet 2023).
- [24] J. Alexandre, « Principes de Pharmacocinétique ».
- [25] M. K. Fahima, « CHAPITRE III : LA Pharmacocinétique ».
- [26] « module211Spharmacocinetiquedrcornaire.pdf ». Consulté le: 3 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ch-carcassonne.fr/imgfr/files/module211Spharmacocinetiquedrcornaire.pdf>
- [27] « Facteurs influençant l'absorption », *Le Quotidien du Pharmacien*. <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/facteurs-influencant-labsorption> (consulté le 3 juillet 2023).
- [28] É. Larousse, « absorption intestinale - LAROUSSE ». [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/absorption\\_intestinale/10867](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/absorption_intestinale/10867) (consulté le 3 juillet 2023).
- [29] « Lipides - Absorption et métabolisme - Fiches santé et conseils médicaux ». <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/nutrition-nutriments/lipides/absorption-metabolisme> (consulté le 3 juillet 2023).

- [30] « Glucides - Absorption et métabolisme », *Figaro Santé*. <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/nutrition-nutriments/glucides/absorption-metabolisme> (consulté le 3 juillet 2023).
- [31] « Figure 1: Pathways of drug absorption from the gastrointestinal tract. », *ResearchGate*. [https://www.researchgate.net/figure/Pathways-of-drug-absorption-from-the-gastrointestinal-tract\\_fig1\\_43136275](https://www.researchgate.net/figure/Pathways-of-drug-absorption-from-the-gastrointestinal-tract_fig1_43136275) (consulté le 4 juillet 2023).
- [32] « 22.1 Organs and Structures of the Respiratory System - Anatomy and Physiology | OpenStax ». <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/22-1-organs-and-structures-of-the-respiratory-system> (consulté le 3 juillet 2023).
- [33] « Présentation du système respiratoire - Troubles pulmonaires et des voies aériennes », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/biologie-des-poumons-et-des-voies-respiratoires/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-respiratoire> (consulté le 4 juillet 2023).
- [34] A. Highfive, « Traitements systémiques et traitements inhalés : les différences », *AnimHal*, 20 juillet 2021. <https://www.animhal.com/traitements-systemiques-et-traitements-inhales-les-differences/> (consulté le 3 juillet 2023).
- [35] X. Liu, L. Jin, J. W. Upham, et M. S. Roberts, « The development of models for the evaluation of pulmonary drug disposition », *Expert Opin. Drug Metab.Toxicol.*, vol. 9, n° 4, p. 487-505, avr. 2013, doi: 10.1517/17425255.2013.754009.
- [36] H. D. C. Smyth et A. J. Hickey, Éd., *Controlled Pulmonary Drug Delivery*. New York, NY: Springer New York, 2011. Doi: 10.1007/978-1-4419-9745-6.
- [37] « Etude de l'absorption pulmonaire des médicaments (1).pdf ».
- [38] « Anatomie fonctionnelle de la peau - ». <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/> (consulté le 4 juillet 2023).
- [39] « la\_peau.pdf ». Consulté le: 3 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours\\_Ligne/Cours/HistologieA2/la\\_peau.pdf](https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/Cours/HistologieA2/la_peau.pdf)

- [40] M. Simon et M. Reynier, « L'EPIDERME, UNE BARRIERE SUR TOUS LES FRONTS », <https://biologiedelapeau.fr>, 9 avril 2016. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84> (consulté le 3 juillet 2023).
- [41] « Structure et fonction de la peau: une introduction | Eucerin ». <https://www.fr.eucerin.ch/a-propos-de-la-peau/principes-de-base/structure-et-fonction-de-la-peau> (consulté le 3 juillet 2023).
- [42] A. L. Faivre, « Administration de substances actives dans la peau : rôle de la composition hydrophile de nanoparticules polymériques ».
- [43] N. Claude, F. Goldfain-Blanc, et A. Guillouzo, « La place des méthodes *in silico*, *in vitro*, *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments », *médecine/sciences*, vol. 25, n° 1, p. 105-110, janv. 2009, doi: 10.1051/medsci/2009251105.
- [44] D. Dahlgren et H. Lennernäs, « Intestinal Permeability and Drug Absorption: Predictive Experimental, Computational and In Vivo Approaches », *Pharmaceutics*, vol. 11, n° 8, p. 411, août 2019, doi: 10.3390/pharmaceutics11080411.
- [45] F. Blary et A.-M. Flambard-Héricher, Éd., *L'animal et l'homme : de l'exploitation à la sauvegarde*. in Actes des congrès nationaux des sociétés historiques et scientifiques. Paris: Éditions du Comité des travaux historiques et scientifiques, 2021. doi: 10.4000/books.cths.15485.
- [46] G. Gallezot, « La recherche in silico ».
- [47] I. Oprisiuet S. Winiwarter, « In Silico ADME Modeling », in *Systems Medicine*, Elsevier, 2021, p. 208-222. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.11532-6.
- [48] J. P. O'Shea *et al.*, « Best practices in current models mimicking drug permeability in the gastrointestinal tract - An UNGAP review », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 170, p. 106098, mars 2022, doi: 10.1016/j.ejps.2021.106098.
- [49] B. Chandrasekaran, S. N. Abed, O. Al-Attraqchi, K. Kuche, et R. K. Tekade, « Computer-Aided Prediction of Pharmacokinetic (ADMET) Properties », in *Dosage*

- Form Design Parameters*, Elsevier, 2018, p. 731 - 755. doi: 10.1016/B978-0-12-814421-3.00021-X.
- [50] S. Karet J. Leszczynski, « Open access in silico tools to predict the ADMET profiling of drug candidates », *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 15, n° 12, p. 1473-1487, déc. 2020, doi: 10.1080/17460441.2020.1798926.
- [51] « Introduction à la chimie computationnelle [Les différentes méthodes de chimie computationnelle] ».  
[https://uel.unisciel.fr/chimie/modelisationII/modelisationII\\_ch05/co/modelisationII\\_ch05\\_0.html](https://uel.unisciel.fr/chimie/modelisationII/modelisationII_ch05/co/modelisationII_ch05_0.html) (consulté le 4 juillet 2023).
- [52] T. L. Modaet A. D. Andricopulo, « Consensus hologram QSAR modeling for the prediction of human intestinal absorption », *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 22, n° 8, p. 2889-2893, avr. 2012, doi: 10.1016/j.bmcl.2012.02.061.
- [53] H. M. Patel *et al.*, « Quantitative structure–activity relationship (QSAR) studies as strategic approach in drug discovery », *Med. Chem. Res.*, vol. 23, n° 12, p. 4991-5007, déc. 2014, doi: 10.1007/s00044-014-1072-3.
- [54] L. Guan *et al.*, « ADMET-score – a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness », *MedChemComm*, vol. 10, n° 1, p. 148-157, 2019, doi: 10.1039/C8MD00472B.
- [55] H. Van De Waterbeemd et E. Gifford, « ADMET in silicomodelling: towards prediction paradise? », *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 2, n° 3, p. 192 - 204, mars 2003, doi: 10.1038/nrd1032.
- [56] « Biofarmasetika (Pendahuluan) ».  
<https://www.slideshare.net/trusdiana/biofarmasetika-pendahuluan> (consulté le 4 juillet 2023).

- [57] G. M. Grass, « Simulation models to predict oral drug absorption from in vitro data », *Adv. Drug Deliv.Rev.*, vol. 23, n° 1-3, p. 199-219, janv. 1997, doi: 10.1016/S0169-409X(96)00436-X.
- [58] M. N. Martinez et G. L. Amidon, « A Mechanistic Approach to Understanding the Factors Affecting Drug Absorption: A Review of Fundamentals », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 42, n° 6, p. 620-643, juin 2002, doi: 10.1177/00970002042006005.
- [59] « Dissolution Testing as a prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms ».
- [60] D. Horteret J. B. Dressman, « Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001.
- [61] L. Huang, « Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates », *Adv. Drug Deliv.Rev.*, vol. 56, n° 3, p. 321 - 334, févr. 2004, doi: 10.1016/j.addr.2003.10.007.
- [62] « Guidance in the setting of drug particule size specifications to minimize variability in absorption-1996.pdf ».
- [63] D. Wagner, H. Spahn-Langguth, A. Hanafy, A. Koggel, et P. Langguth, « Intestinal drug efflux: formulation and food effects », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 50, p. S13-S31, oct. 2001, doi: 10.1016/S0169-409X(01)00183-1.
- [64] P. Artursson et J. Karlsson, « Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 175, n° 3, p. 880 - 885, mars 1991, doi: 10.1016/0006-291X(91)91647-U.
- [65] « Comparison Between permeability coefficients in rat and human jejunum-1996.pdf ».
- [66] H. Lennernaäs, « Human Intestinal Permeability », *J. Pharm. Sci.*, vol. 87, n° 4, p. 403-410, avr. 1998, doi: 10.1021/js970332a.

- [67] D. Sun, L. X. Yu, M. A. Hussain, D. A. Wall, R. L. Smith, et G. L. Amidon, « In vitro testing of drug absorption for drug “developability” assessment: forming an interface between in vitro preclinical data and clinical outcome », *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, vol. 7, n° 1, p. 75-85, janv. 2004.
- [68] A.-L. Ungell, S. Nylander, S. Bergstrand, Å. Sjöberg, et H. Lennernäs, « Membrane Transport of Drugs in Different Regions of the Intestinal Tract of the Rat », *J. Pharm. Sci.*, vol. 87, n° 3, p. 360-366, mars 1998, doi: 10.1021/js970218s.
- [69] S. Alqahtani, « In silico ADME-Tox modeling: progress and prospects », *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 13, n° 11, p. 1147 - 1158, nov. 2017, doi: 10.1080/17425255.2017.1389897.
- [70] C. Lamanna, M. Bellini, A. Padova, G. Westerberg, et L. Maccari, « Straightforward Recursive Partitioning Model for Discarding Insoluble Compounds in the Drug Discovery Process », *J. Med. Chem.*, vol. 51, n° 10, p. 2891-2897, mai 2008, doi: 10.1021/jm701407x.
- [71] B. Faller et P. Ertl, « Computational approaches to determine drug solubility », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 59, n° 7, p. 533 - 545, juill. 2007, doi: 10.1016/j.addr.2007.05.005.
- [72] I. V. Tetko, V. Yu. Tanchuk, T. N. Kasheva, et A. E. P. Villa, « Estimation of Aqueous Solubility of Chemical Compounds Using E-State Indices », *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, vol. 41, n° 6, p. 1488-1493, nov. 2001, doi: 10.1021/ci000392t.
- [73] J. Ali, P. Camilleri, M. B. Brown, A. J. Hutt, et S. B. Kirton, « Revisiting the General Solubility Equation: In Silico Prediction of Aqueous Solubility Incorporating the Effect of Topographical Polar Surface Area », *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 52, n° 2, p. 420-428, févr. 2012, doi: 10.1021/ci200387c.
- [74] F. Chevillard, D. Lagorce, C. Reynès, B. O. Villoutreix, P. Vayer, et M. A. Miteva, « In Silico Prediction of Aqueous Solubility: A Multimodel Protocol Based on Chemical

- Similarity », *Mol. Pharm.*, vol. 9, n° 11, p. 3127 - 3135, nov. 2012, doi: 10.1021/mp300234q.
- [75] O. A. Raevsky, D. E. Polianczyk, V. Yu. Grigorev, O. E. Raevskaja, et J. C. Dearden, « In silico Prediction of Aqueous Solubility: a Comparative Study of Local and Global Predictive Models », *Mol. Inform.*, vol. 34, n° 6-7, p. 417-430, juin 2015, doi: 10.1002/minf.201400144.
- [76] S. Jelfs, P. Ertl, et P. Selzer, « Estimation of  $pK_a$  for Druglike Compounds Using Semiempirical and Information-Based Descriptors », *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 47, n° 2, p. 450-459, mars 2007, doi: 10.1021/ci600285n.
- [77] F. Milletti, L. Storchi, G. Sforna, et G. Cruciani, « New and Original  $pK_a$  Prediction Method Using Grid Molecular Interaction Fields », *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 47, n° 6, p. 2172-2181, nov. 2007, doi: 10.1021/ci700018y.
- [78] G. Cruciani, F. Milletti, L. Storchi, G. Sforna, et L. Goracci, « In silico  $pK_a$  Prediction and ADME Profiling », *Chem. Biodivers.*, vol. 6, n° 11, p. 1812-1821, nov. 2009, doi: 10.1002/cbdv.200900153.
- [79] G. L. A. Topp Ping I. Lee, Elizabeth M., Éd., *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*. Boca Raton: CRC Press, 1999. doi: 10.1201/9780203909478.
- [80] L. X. Yu, E. Lipka, J. R. Crison, et G. L. Amidon, « Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems: prediction of intestinal absorption », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 19, n° 3, p. 359-376, juin 1996, doi: 10.1016/0169-409X(96)00009-9.
- [81] J. B. Dressman, G. L. Amidon, et D. Fleisher, « Absorption Potential: Estimating the Fraction Absorbed for Orally Administered Compounds », *J. Pharm. Sci.*, vol. 74, n° 5, p. 588-589, mai 1985, doi: 10.1002/jps.2600740523.

- [82] C. Ehrhardt et K. Kim, Éd., *Drug absorption studies: in situ, in vitro and in silico models*. in *Biotechnology: pharmaceutical aspects*, no. v. 7. New York: Springer, 2008.
- [83] J. B. Dressman et D. Fleisher, « Mixing-Tank Model for Predicting Dissolution Rate Control of Oral Absorption », *J. Pharm. Sci.*, vol. 75, n° 2, p. 109-116, févr. 1986, doi: 10.1002/jps.2600750202.
- [84] R. Hintz et K. Johnson, « The effect of particle size distribution on dissolution rate and oral absorption », *Int. J. Pharm.*, vol. 51, n° 1, p. 9-17, avr. 1989, doi: 10.1016/0378-5173(89)90069-0.
- [85] K. C. Johnson, « Dissolution and Absorption Modeling: Model Expansion to Simulate the Effects of Precipitation, Water Absorption, Longitudinally Changing Intestinal Permeability, and Controlled Release on Drug Absorption », *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 29, n° 8, p. 833-842, janv. 2003, doi: 10.1081/DDC-120024179.
- [86] « Home », *Welcome*. <https://intellipharm.com/> (consulté le 3 juillet 2023).
- [87] « Ungell et al. - 1998 - Membrane Transport of Drugs in Different Regions o.pdf ».
- [88] « Guidance in the setting of drug particule size specification to minimize variability in absorption-1996.pdf ».
- [89] « Predicting fraction dose absorbed in human using a macroscopic mass balance approach-1991.pdf ».
- [90] « .Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in human: a mathematical model-1993.pdf ».
- [91] L. X. Yu, J. R. Crison, et G. L. Amidon, « Compartmental transit and dispersion model analysis of small intestinal transit flow in humans », *Int. J. Pharm.*, vol. 140, n° 1, p. 111-118, août 1996, doi: 10.1016/0378-5173(96)04592-9.
- [92] « An integrated model for determining causes of poor oral drug absorption-1999.pdf ».

- [93] B. Agoram, W. S. Woltosz, et M. B. Bolger, « Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 50, p. S41-S67, oct. 2001, doi: 10.1016/S0169-409X(01)00179-X.
- [94] L. X. Yu et G. L. Amidon, « A compartmental absorption and transit model for estimating oral drug absorption », *Int. J. Pharm.*, vol. 186, n° 2, p. 119-125, sept. 1999, doi: 10.1016/S0378-5173(99)00147-7.
- [95] L. X. Yu, E. Lipka, J. R. Crison, et G. L. Amidon, « Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems: prediction of intestinal absorption », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 19, n° 3, p. 359-376, juin 1996, doi: 10.1016/0169-409X(96)00009-9.
- [96] T. Sawamoto, S. Haruta, Y. Kurosaki, K. Higaki, et T. Kimura, « Prediction of the Plasma Concentration Profiles of Orally Administered Drugs in Rats on the Basis of Gastrointestinal Transit Kinetics and Absorbability », *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 49, n° 4, p. 450-457, avr. 2011, doi: 10.1111/j.2042-7158.1997.tb06823.x.
- [97] T. Kimura et K. Higaki, « Gastrointestinal Transit and Drug Absorption », vol. 25, n° 2, 2002.
- [98] S. Haruta *et al.*, « Prediction of plasma concentration–time curve of orally administered theophylline based on a scintigraphic monitoring of gastrointestinal transit in human volunteers », *Int. J. Pharm.*, vol. 233, n° 1 - 2, p. 179 - 190, févr. 2002, doi: 10.1016/S0378-5173(01)00942-5.
- [99] S. Willmann, W. Schmitt, J. Keldenich, et J. B. Dressman, « A Physiologic Model for Simulating Gastrointestinal Flow and Drug Absorption in Rats », *Pharm. Res.*, vol. 20, n° 11, p. 1766-1771, nov. 2003, doi: 10.1023/B:PHAM.0000003373.72652.c0.
- [100] S. Willmann, W. Schmitt, J. Keldenich, J. Lippert, et J. B. Dressman, « A Physiological Model for the Estimation of the Fraction Dose Absorbed in Humans », *J. Med. Chem.*, vol. 47, n° 16, p. 4022-4031, juill. 2004, doi: 10.1021/jm030999b.

- [101] S. Willmann, J. Lippert, et W. Schmitt, « From physicochemistry to absorption and distribution: predictive mechanistic modelling and computational tools », *Expert Opin. Drug Metab.Toxicol.*, vol. 1, n° 1, p. 159 - 168, juin 2005, doi: 10.1517/17425255.1.1.159.
- [102] O. S. P. Community, « Open Systems Pharmacology ». <https://www.open-systems-pharmacology.org/> (consulté le 3 juillet 2023).
- [103] A. Wilschut, W. F. Ten Berge, P. J. Robinson, et T. E. McKone, « Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models », *Chemosphere*, vol. 30, n° 7, p. 1275 - 1296, avr. 1995, doi: 10.1016/0045-6535(95)00023-2.
- [104] « Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology, Third Edition », *Routledge & CRC Press*. <https://www.routledge.com/Pharmaceutical-Inhalation-Aerosol-Technology-Third-Edition/Hickey-Rocha/p/book/9781032093222> (consulté le 3 juillet 2023).
- [105] A. Liberatiet *al.*, « The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration », *PLoS Med.*, vol. 6, n° 7, p. e1000100, juill. 2009, doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
- [106] C. Tang *et al.*, « Prediction of pharmacokinetic parameters of inhaled indacaterol formulation in healthy volunteers using physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 168, p. 106055, janv. 2022, doi: 10.1016/j.ejps.2021.106055.
- [107] N. Matsumura *et al.*, « Prediction Characteristics of Oral Absorption Simulation Software Evaluated Using Structurally Diverse Low-Solubility Drugs », *J. Pharm. Sci.*, vol. 109, n° 3, p. 1403-1416, mars 2020, doi: 10.1016/j.xphs.2019.12.009.
- [108] « Kesisoglou et Mitra - 2015 - Application of Absorption Modeling in Rational Des.pdf ».
- [109] G. Li, K. Wang, R. Chen, H. Zhao, J. Yang, et Q. Zheng, « Simulation of the pharmacokinetics of bisoprolol in healthy adults and patients with impaired renal

- function using whole-body physiologically based pharmacokinetic modeling », *ActaPharmacol. Sin.*, vol. 33, n° 11, p. 1359 - 1371, nov. 2012, doi: 10.1038/aps.2012.103.
- [110] H. Britzet *al.*, « Physiologically Based Pharmacokinetic Models of Probenecid and Furosemide to Predict Transporter Mediated Drug-Drug Interactions », *Pharm. Res.*, vol. 37, n° 12, p. 250, déc. 2020, doi: 10.1007/s11095-020-02964-z.
- [111] L. Kovaret *al.*, « Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of Buprenorphine in Adults, Children and Preterm Neonates », *Pharmaceutics*, vol. 12, n° 6, p. 578, juin 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12060578.
- [112] D. Pade, M. Jamei, D. B. Turner, B. Mistry, et M. N. Martinez, « Danazol oral absorption modelling in the fasted dog: An example of mechanistic understanding of formulation effects on drug pharmacokinetics », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 141, p. 191-209, août 2019, doi: 10.1016/j.ejpb.2019.05.024.
- [113] M. Markovic, M. Zur, I. Ragatsky, S. Cvijić, et A. Dahan, « BCS Class IV Oral Drugs and Absorption Windows: Regional-Dependent Intestinal Permeability of Furosemide », *Pharmaceutics*, vol. 12, n° 12, p. 1175, déc. 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12121175.
- [114] S. Hansmann, A. Darwich, A. Margolskee, L. Aarons, et J. Dressman, « Forecasting oral absorption across biopharmaceutics classification system classes with physiologically based pharmacokinetic models », *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 68, n° 12, p. 1501-1515, nov. 2016, doi: 10.1111/jphp.12618.
- [115] C. Jesadakultaveet K. Sathirakul, « IN SILICO PREDICTION AND SIMULATION FOR OF ORAL PIPERINE (1-PIPEROYL PIPERIDINE) SOFTWARE », *Thai J Pharm Sci*, 2012.
- [116] D. A. Silva, M. D. Duque, N. M. Davies, R. Löbenberg, et H. G. Ferraz, « Application of in Silico Tools in Clinical Practice using Ketoconazole as a Model Drug », *J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 21, n° 1s, p. 242s-253s, oct. 2018, doi: 10.18433/jpps30227.

- [117] X. I. Liu *et al.*, « Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Framework to Predict Neonatal Pharmacokinetics of Transplacentally Acquired Emtricitabine, Dolutegravir, and Raltegravir », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 60, n° 6, p. 795-809, juin 2021, doi: 10.1007/s40262-020-00977-w.
- [118] M. Almukainzi, R. Gabr, G. Abdelhamid, et R. Löbenberg, « Mechanistic understanding of the effect of renal impairment on metformin oral absorption using computer simulations », *J. Pharm. Investig.*, vol. 47, n° 2, p. 151-161, mars 2017, doi: 10.1007/s40005-017-0307-y.
- [119] R. Lobenberg, « Modelling the Absorption of Metformin with Patients Post Gastric Bypass Surgery », *J. Diabetes Metab.*, vol. 05, n° 03, 2014, doi: 10.4172/2155-6156.1000353.
- [120] R. Cristofolletti, N. A. Charoo, et J. B. Dressman, « Exploratory Investigation of the Limiting Steps of Oral Absorption of Fluconazole and Ketoconazole in Children Using an In Silico Pediatric Absorption Model », *J. Pharm. Sci.*, vol. 105, n° 9, p. 2794-2803, sept. 2016, doi: 10.1016/j.xphs.2016.01.027.
- [121] S. Willmann, K. Thelen, et J. Lippert, « Integration of dissolution into physiologically-based pharmacokinetic models III: PK-Sim® », *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 64, n° 7, p. 997-1007, juin 2012, doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01534.x.
- [122] N. A. Hosea et H. M. Jones, « Predicting Pharmacokinetic Profiles Using *in Silico* Derived Parameters », *Mol. Pharm.*, vol. 10, n° 4, p. 1207-1215, avr. 2013, doi: 10.1021/mp300482w.
- [123] C. Wagner, E. Jantratid, F. Kesisoglou, M. Vertzoni, C. Reppas, et J. B. Dressman, « Predicting the oral absorption of a poorly soluble, poorly permeable weak base using biorelevant dissolution and transfer model tests coupled with a physiologically based pharmacokinetic model », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 82, n° 1, p. 127-138, sept. 2012, doi: 10.1016/j.ejpb.2012.05.008.

- [124] M.-H.Park, S.-H.Shin, J.-J.Byeon, G.-H.Lee, B.-Y. Yu, et Y. G. Shin, « Prediction of pharmacokinetics and drug-drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach: A case study of caffeine and ciprofloxacin », *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 21, n° 1, p. 107, 2017, doi: 10.4196/kjpp.2017.21.1.107.
- [125] C. Thiel *et al.*, « A Systematic Evaluation of the Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for Cross-Species Extrapolation », *J. Pharm. Sci.*, vol. 104, n° 1, p. 191-206, janv. 2015, doi: 10.1002/jps.24214.
- [126] N. Li, L. Zhu, F. Qi, M. Li, G. Xu, et T. Ge, « Prediction of the effect of voriconazole on the pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs », *J. Chemother.*, vol. 30, n° 4, p. 240-246, mai 2018, doi: 10.1080/1120009X.2018.1500197.
- [127] M. Almkainzi, F. Jamali, A. Aghazadeh-Habashi, et R. Löbenberg, « Disease specific modeling: Simulation of the pharmacokinetics of meloxicam and ibuprofen in disease state vs. healthy conditions », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 100, p. 77-84, mars 2016, doi: 10.1016/j.ejpb.2015.12.004.
- [128] E. Sjögren *et al.*, « In silico predictions of gastrointestinal drug absorption in pharmaceutical product development: Application of the mechanistic absorption model GI-Sim », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 49, n° 4, p. 679-698, juill. 2013, doi: 10.1016/j.ejps.2013.05.019.
- [129] M. Ilić, J. Đuriš, I. Kovačević, S. Ibrić, et J. Parojčić, « In vitro – in silico – in vivo drug absorption model development based on mechanistic gastrointestinal simulation and artificial neural networks: Nifedipine osmotic release tablets case study », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 62, p. 212-218, oct. 2014, doi: 10.1016/j.ejps.2014.05.030.
- [130] A. Hussain *et al.*, « Solidified SNEDDS for the oral delivery of rifampicin: Evaluation, proof of concept, in vivo kinetics, and in silico GastroPlus™ simulation », *Int. J. Pharm.*, vol. 566, p. 203-217, juill. 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.061.

- [131] M. Ibarra *et al.*, « Integration of in vitro biorelevant dissolution and in silico PBPK model of carvedilol to predict bioequivalence of oral drug products », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 118, p. 176-182, juin 2018, doi: 10.1016/j.ejps.2018.03.032.
- [132] A. Hussain, S. Alshehri, M. Ramzan, O. Afzal, A. S. A. Altamimi, et M. A. Alossaimi, « Biocompatible solvent selection based on thermodynamic and computational solubility models, in-silicoGastroPlus prediction, and cellular studies of ketoconazole for subcutaneous delivery », *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 65, p. 102699, oct. 2021, doi: 10.1016/j.jddst.2021.102699.
- [133] S. Alqahtani, « In silico ADME-Tox modeling: progress and prospects », *Expert Opin. Drug Metab.Toxicol.*, vol. 13, n° 11, p. 1147 - 1158, nov. 2017, doi: 10.1080/17425255.2017.1389897.
- [134] S. S. Jafaripour, S. Gharaghani, E. Nazarshodeh, S. Haider, et A. A. Saboury, « In silico drug repositioning of FDA-approved drugs to predict new inhibitors for alpha-synuclein aggregation », *Comput. Biol. Chem.*, vol. 88, p. 107308, oct. 2020, doi: 10.1016/j.compbiolchem.2020.107308.
- [135] C. A. S. Bergstrom, « In silico Predictions of Drug Solubility and Permeability: Two Rate-limiting Barriers to Oral Drug Absorption », *Basic HtmlentGlyphampAsciampClin. Pharmacol. HtmlentGlyphampAsciampToxicol.*, vol. 96, n° 3, p. 156-161, mars 2005, doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto960303.x.
- [136] E. Chasseloup, « Évaluation de logiciels de PBPK: revue des options de modélisation et évaluation des prédiction PBPK pour PK-Sim®, SimCYP® et GastroPlus™ ». ».

## RESUME

Les progrès technologiques ont permis l'utilisation de méthodes in silico, qui sont avérées être des outils essentiels pour prédire l'absorption des médicaments. L'objectif de la recherche en pharmacocinétique est de comprendre le comportement des médicaments dans le corps humain afin d'optimiser leur utilisation clinique, ces études aident également à déterminer les dosages appropriés, la sécurité et la tolérance des médicaments.

L'objectif de notre travail est d'identifier, d'analyser, de comparer et d'évaluer la littérature scientifique traitant la prédiction de l'absorption en utilisant les méthodes in silico, ainsi que la détermination des logiciels de simulation les plus utilisés, la classe thérapeutique la plus visée et la voie d'administration la plus étudiée.

Pour cela une revue systématique a été réalisée analysant 27 articles qui concernent la prédiction de l'absorption des médicaments par les logiciels de simulation in silico.

Les résultats mettant en évidence une augmentation de l'utilisation des antimicrobiens et la voie orale, au cours des dernières années. De plus, ils révèlent que le logiciel le plus largement utilisé est GastroPlus™.

En conclusion, l'utilisation des logiciels de simulation in silico présente de nombreux avantages pour la recherche pharmaceutique. Néanmoins des recherches futures sont recommandées pour compléter et approfondir ces études dans le domaine de la prédiction.

**Mots clés:** Drug absorption, in silico method, simulation, software

## ABSTRACT

Technological advances have enabled the use of *in silico* methods, which have proved to be essential tools for predicting drug absorption. The aim of pharmacokinetic research is to understand how drugs behave in the human body in order to optimize their clinical use. These studies also help to determine appropriate dosages, safety and tolerance of drugs.

The aim of our work is to identify, analyze, compare and evaluate the scientific literature dealing with the prediction of absorption using *in silico* methods, as well as determining the most widely used simulation software, the most targeted therapeutic class and the most studied route of administration.

For this purpose, a systematic review was carried out, analyzing 27 articles concerning the prediction of drug absorption using *in silico* simulation software.

The results highlight an increase in the use of antimicrobials and the oral route in recent years. Furthermore, they reveal that the most widely used software is GastroPlus™

In conclusion, the use of *in silico* simulation software has many advantages for pharmaceutical research. Nevertheless future research is recommended to complement and deepen these studies in the field of prediction.

**Key words:** Drug absorption, *in silico* method, simulation, software

## ملخص

مكنّت التطورات التكنولوجية من استخدام أساليب السيليكو، والتي أثبتت أنها أدوات أساسية للتنبؤ بامتصاص المخدرات. الهدف من الأبحاث الحركية الدوائية هو فهم سلوك الأدوية في جسم الإنسان من أجل تحسين استخدامها السريري، تساعد هذه الدراسات أيضًا في تحديد الجرعات المناسبة وسلامة وتحمل الأدوية.

الهدف من عملنا هو تحديد وتحليل ومقارنة وتقييم المؤلفات العلمية التي تتناول التنبؤ بالامتصاص باستخدام طرق السيليكو، بالإضافة إلى تحديد برامج المحاكاة الأكثر استخدامًا، والفئة العلاجية الأكثر استهدافًا وطريق الإدارة.

ولهذا الغرض، أجري استعراض منهجي لتحليل 27 مادة تتعلق بالتنبؤ بامتصاص الدواء بواسطة برامج محاكاة السيليكو.

تظهر النتائج زيادة في استخدام مضادات الميكروبات والطريق الفموي في السنوات الأخيرة. بالإضافة إلى ذلك، يكشفون أن البرنامج الأكثر استخدامًا هو <sup>TM</sup>GastroPlus

في الختام، فإن استخدام برامج محاكاة السيليكو له مزايا عديدة للبحوث الصيدلانية. ومع ذلك، يوصى بالبحوث المستقبلية لاستكمال وتعميق هذه الدراسات في مجال التنبؤ.

**الكلمات المفتاحية:** امتصاص الدواء, طريقة السيليكو, المحاكاة, والبرامج