

Directeur de thèse : Emmanuelle Comets

Prendre en compte le profil génétique des patients dans la pharmacocinétique : quelles méthodes en analyse de population ?

Résumé

La pharmacogénétique (PGt) étudie la part de la variabilité interindividuelle dans la réponse aux traitements expliquée par des variations génétiques. La pharmacogénétique relie notamment les génotypes de substitutions nucléotidiques (single nucleotide polymorphisms) à la variabilité pharmacocinétique (PK) d'un médicament. Dans l'objectif d'individualiser le traitement, des données génétiques sont aujourd'hui collectées dans de nombreux essais cliniques. Il n'existe pas de consensus sur la méthodologie pour étudier l'effet de la génétique sur la pharmacocinétique, notamment lors du développement clinique de médicaments. Nous évaluons et comparons les méthodes d'analyse PGt dans les études PK en phases précoces du développement, afin de proposer des approches améliorant la détection des effets génétiques. Dans une première série de simulations basée sur un exemple réel, nous comparons différentes méthodes utilisées en pharmacogénétique afin de détecter l'effet simulé de plusieurs variants génétiques : les méthodes pour estimer le phénotype PK (analyse non compartimentale et modèles non linéaires à effets mixtes (MNLEM)) ; les méthodes d'association (approche itérative et trois régressions pénalisées : régression ridge, Lasso et HyperLasso). Dans une seconde étude de simulation nous proposons des protocoles d'étude pour augmenter la puissance de détection des variants génétiques lors du développement clinique des médicaments. Enfin nous évaluons par simulations dans une troisième étude une approche pour corriger la régression vers la moyenne des phénotypes PK estimés par MNLEM qui entraîne une diminution de la puissance de détection des variants génétiques. À travers ces différentes études de simulations, nous proposons des recommandations pour les analyses PGt lors d'étude PK dans le développement du médicament.

Mots-clés

Pharmacogénétique ; Pharmacocinétique ; Analyses de population ; Modèles non linéaires à effets mixtes ; Régressions pénalisées ; Études cliniques ; Développement de médicaments ; Simulations

Abstract

Pharmacogenetics (PGt) studies the proportion of interindividual variability in drug response explained by genetic variations. Pharmacogenetics relates especially the genotypes of single nucleotide polymorphisms to pharmacokinetic (PK) variability of a drug. In the hopes to individualise treatments, genetic data is collected in many clinical trials. There is no consensus on methodology to study the effect of genetics on PK, especially during drug development. We investigate and compare methods for PGt analyses in PK early phase studies, to propose approaches enhancing the detection of genetic effects. In a first simulation based on a motivating example, we compare different methods used in PGt to detect the simulated effect of several genetic variants: methods to estimate the PK phenotype (noncompartmental analysis and nonlinear mixed effects models (NLMEM)); association methods (stepwise procedure and three penalised regressions: ridge regression, Lasso and HyperLasso). In a second simulation study we propose practical study designs to improve detection power of genetic variants during drug development. In a third study we assess through simulations an approach to correct the shrinkage in PK phenotype estimated through NLMEM which result in a reduced power to detect genetic variants. Through these different simulation studies, we propose recommendations for PGt analyses in PK studies during drug development.