



# ***Nastya Kassir***

« Optimisation de l'administration  
des médicaments chez les enfants transplantés  
grâce à la pharmacocinétique de population »

Vendredi, 10 mai 2013  
à 9h30, salle S1-125  
Pavillon Jean-Coutu

## **Jury de thèse**

**Président-rapporteur : Jacques Turgeon**

**Directeur : Line Labbé**

**Membre du jury : Murray Ducharme**

**Examineur externe : Chantale Simard**

**Représentant du doyen de la FESP : À déterminer**

## Résumé

Ce travail de thèse porte sur l'application de la pharmacocinétique de population dans le but d'optimiser l'utilisation de certains médicaments chez les enfants immunosupprimés et subissant une greffe. Parmi les différents médicaments utilisés chez les enfants immunosupprimés, l'utilisation du busulfan, du tacrolimus et du voriconazole reste problématique, notamment à cause d'une très grande variabilité interindividuelle de leur pharmacocinétique rendant nécessaire l'individualisation des doses par le suivi thérapeutique pharmacologique. De plus, ces médicaments n'ont pas fait l'objet d'études chez les enfants et les doses sont adaptées à partir des adultes. Cette dernière pratique ne prend pas en compte les particularités pharmacologiques qui caractérisent l'enfant tout au long de son développement et rend illusoire l'extrapolation aux enfants des données acquises chez les adultes.

Les travaux effectués dans le cadre de cette thèse ont étudié successivement la pharmacocinétique du busulfan, du voriconazole et du tacrolimus par une approche de population en une étape (modèles non-linéaires à effets mixtes). Ces modèles ont permis d'identifier les principales sources de variabilités interindividuelles sur les paramètres pharmacocinétiques. Les covariables identifiées sont la surface corporelle et le poids. Ces résultats confirment l'importance de tenir en compte l'effet de la croissance en pédiatrie. Ces paramètres ont été inclus de façon allométrique dans les modèles. Cette approche permet de séparer l'effet de la mesure anthropométrique d'autres covariables et permet la comparaison des paramètres pharmacocinétiques en pédiatrie avec ceux des adultes. La prise en compte de ces covariables explicatives devrait permettre d'améliorer la prise en charge *a priori* des patients.

Ces modèles développés ont été évalués pour confirmer leur stabilité, leur performance de simulation et leur capacité à répondre aux objectifs initiaux de la modélisation.

Dans le cas du busulfan, le modèle validé a été utilisé pour proposer par simulation une posologie qui améliorerait l'atteinte de l'exposition cible, diminuerait l'échec thérapeutique et les risques de toxicité.

Le modèle développé pour le voriconazole, a permis de confirmer la grande variabilité interindividuelle dans sa pharmacocinétique chez les enfants immunosupprimés. Le nombre limité de patients n'a pas permis d'identifier des covariables expliquant cette variabilité.

Sur la base du modèle de pharmacocinétique de population du tacrolimus, un estimateur Bayésien a été mis au point, qui est le premier dans cette population de transplantés hépatiques pédiatriques. Cet estimateur permet de prédire les paramètres pharmacocinétiques et l'exposition individuelle au tacrolimus sur la base d'un nombre limité de prélèvements.

En conclusion, les travaux de cette thèse ont permis d'appliquer la pharmacocinétique de population en pédiatrie pour explorer les caractéristiques propres à cette population, de décrire la variabilité pharmacocinétique des médicaments utilisés chez les enfants immunosupprimés, en vue de l'individualisation du traitement. Les outils pharmacocinétiques développés s'inscrivent dans une démarche visant à diminuer le taux d'échec thérapeutique et l'incidence des effets indésirables ou toxiques chez les enfants immunosupprimés suite à une transplantation.

## Publications durant le doctorat :

### 1. Articles

Dupuis LL, Sibbald C, Schechter T, Ansari M, Gassas A, Théorêt Y, **Kassir N**, Champagne MA, Doyle J. IV busulfan dose individualization in children undergoing hematopoietic stem cell transplant: limited sampling strategies. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2008 May; 14(5):576-82.

Elise Launay, **Nastya Kassir**, Yves Théorêt, Catherine Litalien, Michel Duval, Fernando Alvarez, Diane Larocque, Anne-Laure Lapeyraque, Valérie Lamarre, Philippe Ovetchkine. Pharmacokinetic Profile of Valganciclovir in Pediatric Transplant Recipients. *Transplantation*. 2010; 90(2)

Jean-Romain Delaloye\*, **Nastya Kassir\***, Anne-Laure Lapeyraque, Fernando Alvarez, Michel Lallier, Mona Beaunoyer, Line Labbé, Yves Théorêt, Catherine Litalien. Limited Sampling Strategies for Monitoring Tacrolimus in Paediatric Liver Transplant Recipients. *Therapeutic drug Monitoring*. 2011 Aug; 33 (4): 380-386.

Suite



Athena F. Zuppa, Gregory B. Hammer, Jeffrey S. Barrett, Brian F. Kenney, **Nastya Kassir**, Samer Mouksassi, and Mike A. Royal. Safety and Population Pharmacokinetic Analysis of Intravenous Acetaminophen in Neonates, Infants, Children, and Adolescents With Pain or Fever. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011; 16(4):246–261.

**N. Kassir**, L. Iabbé, JR. Delaloye, MS. Mouksassi, AL. Lapeyraque, F. Alvarez, M. Lallier, M. Beaunoyer, Y. Théorêt, C. Litalien. Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimation of Tacrolimus Exposure in Pediatric Liver Transplant Recipients. Submitted.

## 2. Affiches avec comité de pairs

Y Liu, **N Kassir**, MS Mouksassi, S Zhou, JF Marier, M Palmisano. Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses of Apremilast in Subjects with Active Psoriatic Arthritis [Poster Accepted]. American Conference on Pharmacometrics, May 12-15, 2013.

**Nastya Kassir**, Samer Mouksassi, Donna Cox, Doug DeMarini, Olivia Gardner, Laurie Sherman, Wendy Crist, Daniele Ouellet. Population pharmacokinetics (PK) of trametinib (GSK1120212), a MEK inhibitor, in subjects with cancer [Poster Accepted]. American Society of Clinical Pharmacology & Therapeutics (ASCPT) Annual Meeting, March 5-9, 2013

L. Sid-Otmane, C. Antczak, **N. Kassir**, M. Raboisson, A. Lapeyraque, Y. Théorêt, C. Litalien. Validation of limited sampling strategies for estimation of tacrolimus in paediatric heart transplant recipients[Poster Accepted]. American Society of Clinical Pharmacology & Therapeutics (ASCPT) Annual Meeting, March 5-9, 2013

Julie Autmizguine, Yves Théorêt, **Nastya Kassir**, Céline Laferrière, Stefan Parent, Bruce Tapiero, and Philippe Ovetchkine. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Cephalexin in Children with Osteo-articular Infection. IDWeek 2012.

**N Kassir**, MS Mouksassi, NH Gosselin, JF Marier. A Modeling and Simulations Framework to Optimize Pediatric Studies and Facilitate Decision-Making. Population Approach Group in Europe (PAGE) meeting, 2012.

MS Mouksassi, **N Kassir**, NH Gosselin, JF Marier. Equivalence of locally acting drugs based on pharmacodynamic data: development of a novel 1-step method and use of trial simulations to assess sources of variability and power definitive studies. Population Approach Group in Europe (PAGE) meeting, 2012

NH Gosselin, MS Mouksassi, **N Kassir**, L Pheng, JF Marier. Simultaneous Optimization of Sampling Strategies for Parent and Metabolite Data Taking into Account a Body Weight Distribution: Applications to Paediatric Studies. Population Approach Group in Europe (PAGE) meeting, 2012.

Marier JF, Gosselin NH, Mouksassi MS, **Kassir N**, Yee S, Peterson C, Day W. Population PK/PD Modeling of VI-0521, a Fixed-Dose Combination Product of Immediate-Release Phentermine and Modified-Release Topiramate for the Treatment of Obesity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics (CPT)*. 2012 91: PIII-78 S123-S124.

Marier JF, **N Kassir**, Mouksassi MS, Gosselin NH, Yee, Peterson C, Day W. Population PK Modeling of Immediate-Release Phentermine and Modified-Release Topiramate Administered as a Fixed-Dose Combination Product (VI-0521). *Clinical Pharmacology & Therapeutics (CPT)*. 2012 91: PIII-77 S123.

**N. Kassir**, JR. Delaloye, MS. Mouksassi, AL. Lapeyraque, L. Iabbé, F. Alvarez, M. Lallier, M. Beaunoyer, Y. Théorêt, C. Litalien. An Optimal Sampling Strategy for Tacrolimus in Pediatric Liver Transplant Recipients Based on a Population Pharmacokinetic Model. *1156, Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe, 2011.*

MS Mouksassi, NH Gosselin, F Fenneteau, **N Kassir**, B Rich, and JF Marier. Cluster Analyses, Logistic Regressions, and Receiver Operator Characteristics (ROC) to Complement PK/PD Modeling: Case Studies for Immunomodulator, Anti-Depressive, and Anti-Diabetes Products. *The American Conference on Pharmacometrics 2011 (ACoP)*.



F Fenneteau, **N Kassir**, H Merdjan, and JF Marier. Population PK/PD Modeling and Simulations of a Fixed-Dose Combination of CXA-101 and Tazobactam to Support Dosing Strategies for Complicated Urinary Tract Infection. *The American Conference on Pharmacometrics 2011 (ACoP)*.

MS Mouksassi, NH Gosselin, F Fenneteau, **N Kassir**, B Rich, and JF Marier. A Novel GAMLSS Model To Facilitate Simulations Of Demographic Covariates In Special Populations: Selection Of Realistic Covariates In Pediatric And Geriatric Patients In Clinical Trial Simulations. *The American Conference on Pharmacometrics 2011 (ACoP)*.

**N. Kassir**, JR. Delaloye, MS. Mouksassi, AL. Lapeyraque, L. Labbé, F. Alvarez, M. Lallier, M. Beaunoyer, Y. Théorêt, C. Litalien. An Optimal Sampling Strategy for Tacrolimus in Pediatric Liver Transplant Recipients Based on a Population Pharmacokinetic Model. *The American Conference on Pharmacometrics 2011 (ACoP)*.

**N. Kassir**, I. Savant, M. S. Mouksassi, J. F. Marier, W. Zhu, H. Lau. Population PK and exposure-response analyses of Apremilast in subjects with active psoriatic arthritis. PIII-70. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 89(1): P90.

Savant, MS. Mouksassi, **N. Kassir**, JF. Marier, Wei Zhu, H. Lau. Population Pharmacokinetics of Apremilast (CC-1004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 50(9), #135, pp. 1088.

MS. Mouksassi, **N. Kassir**, JF. Marier, I. Savant, H. Lau. Apremilast, A Novel Phosphodiesterase Type 4 (PDE4) Inhibitor: Population PK and Exposure-Response Analyses to Support Clinical Endpoints in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. *Abstract Submitted to the European League Against Rheumatism (Eular) Meeting*, 2010.

Arthur J, Auten C, **Kassir N**, Breitmeyer JB, Royal MA. IV Acetaminophen Infusion Duration Effect on Steady State Plasma Concentration. [Poster: PII-84] *American society of Clinical Pharmacology & Therapeutics (ASCPT) Annual Meeting*; March 17-20, **2010**; Atlanta, Georgia.

**Nastya Kassir**, Yves Théorêt, Catherine Litalien, Bruce Tapiero, Michel Duval, Line Labbé, Philippe Ovetchkine. Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Voriconazole in Children. 2009, 49<sup>th</sup> Annual ICAAC Meeting, San Francisco.

Jean-Romain Delaloye, **Nastya Kassir**, Catherine Litalien, Yves Théorêt, Fernando Alvarez, Steven Martin, Anne-Laure Lapeyraque. Limited sampling strategies for tacrolimus monitoring in pediatric liver transplant recipients. 2009, 5<sup>th</sup> Congress of the International Pediatric Transplant Association, Istanbul, Turkey.

**Nastya Kassir**, Line Labbé, Gilbert Pichette, Thérèse Bigras, Daniel J.G. Thirion. Impact of Infection Control Procedures and an Antimicrobial Stewardship Program on *Clostridium difficile* Associated Diarrhea Incidence Over 6-year Period. 2008, 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington.

**Nastya Kassir**, Yves Théorêt, Martin A. Champagne, Michel Duval, Diane Larocque, Line Labbé. Population pharmacokinetic of intravenous busulfan in children. PII-98. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2007, 81(1): P81.

**Nastya Kassir**, Yves Théorêt, Martin A. Champagne, Michel Duval, Diane Larocque, Line Labbé. Population pharmacokinetic of intravenous busulfan in children before hematopoietic stem cell transplantation. 2007, AFPC annual meeting, Montreal.

### 3. Présentations orales

**Nastya Kassir**, Yves Théorêt, Catherine Litalien, Bruce Tapiero, Michel Duval, Line Labbé, Philippe Ovetchkine. Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Voriconazole in Children. 2009, 11<sup>th</sup> International Congress of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology, Montreal, Canada.