

Michel TOD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Croix-Rousse)

Discipline : Pharmacologie

Formation suivie: Pharmacie, DEA, Internat, Doctorat, HDR

Rattachement recherche : UMR CNRS 5558

Laboratoire de Biologie et Biométrie Evolutive

Equipe Evaluation et Modélisation des Effets Thérapeutiques

**Expliquez-nous brièvement votre activité de recherche**

Lors de mon internat à Paris j'ai souhaité me spécialiser en pharmacocinétique. J'ai donc suivi une formation en chimie analytique appliquée au dosage des médicaments dans les milieux biologiques, conduisant à une thèse d'université. En parallèle, à travers mes stages d'internat, j'ai acquis des compétences en pharmacocinétique clinique. Ensuite, en tant que praticien hospitalier, j'ai dirigé différents laboratoires de pharmacocinétique, toxicologie d'urgence, suivi thérapeutique dans les hôpitaux de l'APHP. Par des collaborations hospitalières, universitaires et avec l'industrie pharmaceutique je me suis spécialisé en pharmacométrie (modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique). Ce domaine était nouveau à cette époque, et j'ai commencé à l'enseigner en 1990. Ayant été nommé MCU-PH à Paris V en pharmacocinétique en 2000, j'ai créé un DU de Modélisation appliquée à l'évaluation des médicaments. En 2008 j'ai été nommé PU-PH au CHU de Lyon dans mes fonctions actuelles. J'ai intégré l'unité EMR3738 Thérapie Ciblée en Oncologie dans l'équipe Optimisation Thérapeutique en Oncologie et Onco-hématologie en 2008, et j'ai dirigé cette équipe de 2016 à 2020. En parallèle, depuis 2010, j'ai co-dirigé le master 2 PHAME (Pharmacologie, Modélisation, Essais cliniques), qui deviendra le master MDDE (Methods in Drug Development and Evaluation) en 2022. Début 2021, j'ai rejoint mon équipe de recherche actuelle.

La thématique de mes recherches se situe dans le domaine de la pharmacométrie et consiste en l'étude des facteurs de variabilité de la réponse thérapeutique. Identifier ces facteurs et prédire leur impact permet d'optimiser les traitements, au niveau individuel ou au niveau d'une population, lors du développement d'un nouveau médicament ou après sa commercialisation. L'optimisation recouvre plusieurs aspects : le choix de la meilleure molécule dans une situation donnée, de la stratégie de traitement, des associations, de la posologie initiale et de la stratégie d'adaptation de cette posologie. Le but de l'optimisation est in fine de maximiser le rapport bénéfice-risque du traitement. Cette approche est également de plus en plus utilisée pour améliorer le processus de développement de nouveaux médicaments, sous le terme de Model Informed Drug Development.

Cette thématique a été appliquée à plusieurs domaines thérapeutiques:

- De 1988 à 2002, j'ai travaillé sur les anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques, antiviraux).
- De 2003 à 2007, sur les immunosuppresseurs.
- Depuis 2008, sur les anticancéreux.
- Depuis 2010, sur la prédiction des interactions médicamenteuses (voir www.ddi-predictor.org).

Ces recherches ont conduit à plus de 200 publications (voir [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)). Par ailleurs, l'outil [ddi-predictor](https://www.ddi-predictor.org) fait l'objet d'une valorisation par Pulsalys, pour une utilisation par les sociétés qui développent des logiciels d'aide à la prescription.

Expliquez-nous brièvement votre équipe de recherche et son fonctionnement

Mon équipe actuelle (Evaluation et Modélisation des Effets Thérapeutiques) est composée essentiellement de pharmacologues et thérapeutes médecins et pharmaciens, spécialisés en méthodologie de l'évaluation des médicaments, et intéressés par l'impact des thérapeutiques sur la santé publique. La cohésion entre les membres est assurée par des réunions mensuelles, par la participation à des projets communs et des enseignements communs. Le choix des sujets de recherche est libre, du moment que la thématique générale de l'équipe est respectée. La réponse à des appels à projets est une démarche fortement encouragée.

Quel est votre réseau de collaborations au niveau local, national et international ?

Collaborations locales : service de pharmaco-toxicologie des HCL (Pr Guitton), service de pharmacologie clinique (Pr Kassai), CICLY(Pr Glehen et Pr Payen), services cliniques du CHU, plateforme d'essais de phase 1 (Pr You).

Collaborations nationales : GPCO, GEPK, SFPT + partenaires industriels

Collaborations internationales : occasionnelles (université de Buffalo)

Quels articles scientifiques recommandez-vous à lire pour avoir une idée de votre recherche ?

Prédiction de la cinétique d'un nouveau médicament chez l'homme à partir de données animales : [Pierrilas PB Drug Metab Dispos 2019](#).

Modélisation de la cinétique d'un biomarqueur tumoral pour prédire la survie : [Colomban O Clin Cancer Res 2019](#).

Prédiction des interactions médicamenteuses chez les patients ayant un variant génétique d'un cytochrome : [Fermier N Clin Pharmacokinet 2018](#).

Evaluation de la meilleure stratégie d'optimisation de la chimiothérapie au niveau individuel : [Haviari S Cancer Res 2018](#).

Formation suivie**1977-1982**

Pharmacie à l'Université Paris 5

1985

DEA de Pharmacochimie à l'Université Paris 11

1982-1986

Internat en pharmacie, hôpitaux de Paris

1986-1990

Thèse de Sciences en Chimie Analytique à l'Université Paris 11

1996

HDR à l'Université Paris 11

MCU-PH en 2000 à Paris, PUPH en 2008 à Lyon

Quelles sont les techniques que vous utilisez dans vos recherches ?

Le savoir-faire essentiel, au cœur de mon activité, est la modélisation mathématique (« Modelling and Simulation »). La première étape est de concevoir des modèles capables de décrire et/ou prédire la cinétique des concentrations et des effets cliniques des médicaments, à partir de données in vitro ou in vivo (animales ou humaines). La deuxième étape consiste à identifier les facteurs de variabilité, et décrire leur impact de manière quantitative. La troisième étape est la simulation, qui permet de tester de nouveaux scénarios qui n'ont pas encore été étudiés. La modélisation s'appuie sur des connaissances biologiques, physiologiques, pharmacologiques, statistiques et sur le calcul numérique et la programmation informatique. Les outils essentiels sont des logiciels permettant d'implémenter ces modèles. La validation de ces modèles repose sur la confrontation des prédictions avec des observations expérimentales. C'est le paradigme « learning versus confirming » : certaines études expérimentales servent à l'apprentissage (learning) pour la conception du modèle. Le modèle permet de faire des prédictions, qui doivent ensuite être validées par des études confirmatoires (confirming).

Que pouvez-vous apporter dans une collaboration locale ?

Conseil méthodologique en Pharmacocinétique, en modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK), et en modélisation de pharmacocinétique-pharmacodynamique (PKPD).

Que chercheriez-vous au niveau scientifique dans une collaboration locale ?

Un partenariat pour réaliser des études sur l'impact clinique de notre outil de prédiction quantitative des interactions médicamenteuses ddi-predictor, comme dans [cet exemple](#).

Seriez-vous intéressé par accueillir des étudiants en pharmacie dans votre laboratoire pour leur faire découvrir le monde de la recherche ?

Nous accueillons des étudiants en stage de M1 du master Santé Publique (2 mois).