



HAL
open science

Modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique et techniques de simulation appliquées à l'évaluation de stratégies thérapeutiques en infectiologie

Laurent Bourguignon

► To cite this version:

Laurent Bourguignon. Modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique et techniques de simulation appliquées à l'évaluation de stratégies thérapeutiques en infectiologie. Sciences agricoles. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009. Français. NNT : 2009LYO10243 . tel-00860853

HAL Id: tel-00860853

<https://theses.hal.science/tel-00860853>

Submitted on 11 Sep 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre : 243-2009

Année 2009

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE
EVOLUTION ECOSYSTEMES MICROBIOLOGIE MODELISATION (E2M2)

DIPLOME DE DOCTORAT
(arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 30 novembre 2009

par

M BOURGUIGNON Laurent

TITRE :

**Modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique et techniques de simulation
appliquées à l'évaluation de stratégies thérapeutiques en infectiologie**

Directeurs de thèse
M. MAIRE Pascal
M. CARRET Gérard

JURY

M. ILIADIS Athanassios, Professeur (rapporteur), Université Aix-Marseille 2
M. JELLIFFE Roger, Professeur, University of Southern California, Los Angeles
M. MAIRE Pascal, Docteur Es Sciences Pharmaceutiques
M. DUCHER Michel, Docteur d'Université

RESUME en français

La médecine actuelle, basée sur les preuves, et la recherche de standardisation qui l'accompagne, sont-elles compatibles avec la variabilité intra- et interindividuelle de la réponse au traitement observée chez les patients ? Au travers de trois interrogations successives (1- La variabilité est-elle significative en infectiologie ; 2- Peut-on décrire et modéliser cette variabilité ; 3- Comment utiliser ces connaissances pour évaluer l'intérêt de stratégies thérapeutiques), nous montrons qu'il ne semble pas possible d'ignorer cette variabilité, que la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique permet de la décrire de manière satisfaisante, et que nombre de stratégies thérapeutiques actuelles la prennent insuffisamment en compte. Ces résultats remettent en cause les pratiques actuelles de calculs des posologies, dont l'usage exclusif de covariables, et soulignent l'intérêt du suivi thérapeutique et de l'individualisation des posologies.

TITRE en anglais

Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling and simulation methods applied to evaluation of therapeutic strategies

RESUME en anglais

Are Evidence-Based Medicine and its associated search for standardization compatible with the patient intra- and interindividual variability in therapeutic response? Through three successive questions (1 – Is variability significant in infectious diseases ; 2 – Is it possible to describe and model this variability ; 3 - How can we apply this information to evaluate the usefulness of therapeutic strategies), we show that it does not seem possible to ignore this variability, and that pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling can describe it adequately. This study also shows that many current treatment strategies do not take into account this variability sufficiently.

These findings challenge the relevance of current practices in drug dosage regimens calculation, including the exclusive use of covariates, and underline the interest of therapeutic drug monitoring and individualized drug therapy.

MOTS-CLES

Modélisation, Pharmacocinétique, Pharmacodynamie, Evaluation, Simulation

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Université de Lyon, F-69000, Lyon ; Université Lyon 1 ; CNRS, UMR5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, F-69622, Villeurbanne, France.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil Scientifique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Secrétaire Général

M. le Professeur L. Collet

M. le Professeur J-F. Mornex

M. le Professeur G. Annat

M. le Professeur D. Simon

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire de Lyon

Institut des Sciences et des Techniques de l'Ingénieur de Lyon

Institut Universitaire de Technologie A

Institut Universitaire de Technologie B

Institut de Science Financière et d'Assurance

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. Le Professeur F. Gieres

Directeur : M. C. Collignon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Directeur : M. le Professeur J. Lieto

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Directeur : M. le Professeur R. Lamartine

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Directeur : M R. Bernard

Remerciements

Aux rapporteurs et membres du jury :

A Monsieur le Professeur Athanassios ILIADIS : merci de nous faire l'honneur et le plaisir d'être le rapporteur de ce travail, ainsi que d'avoir accepté de participer à ce jury. Nous avons eu l'occasion d'apprécier votre expertise en modélisation et contrôle, et espérons voir se poursuivre cette collaboration.

A Madame le Professeur Marie-Claude SAUX : merci d'avoir eu l'amabilité d'accepter de juger ce travail. Veuillez recevoir ici toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Roger JELLIFFE : merci de nous faire la joie et l'honneur d'être présent en ce jour si particulier. Depuis maintenant cinq ans, nous avons pu apprécier votre gentillesse, disponibilité et motivation à transmettre au plus grand nombre les concepts et outils de pharmacocinétique et individualisation thérapeutique.

A Monsieur le Docteur Pascal MAIRE : merci de nous avoir incité et encouragé à suivre la voie du Master puis de la Thèse. Au-delà de l'initiation à la pharmacocinétique appliquée que vous avez eu la gentillesse de nous proposer, nous tenons à vous remercier pour la conception alternative de la pharmacie hospitalière que vous représentez à nos yeux.

A Monsieur le Docteur Michel DUCHER : merci d'avoir été un collaborateur et relecteur de tous les travaux menés durant cette Thèse. Les conseils statistiques et méthodologiques dispensés nous auront été d'un grand secours. Merci enfin pour une disponibilité sans faille durant toutes ces années.

Aux membres de l'équipe de recherche 5558 du CNRS :

Merci de nous avoir accueilli durant ces trois années de Thèse. Nous avons particulièrement apprécié la convivialité présidant aux échanges auxquels nous avons assisté.

Merci au Professeur FLANDROIS de nous avoir fait découvrir le fonctionnement d'une unité de recherche.

Merci au Docteur CARRET pour les conseils prodigués lors de cette Thèse, ainsi que pour la relecture de ce manuscrit.

Aux membres des équipes pharmaceutiques des hôpitaux Antoine Charial, Pierre Garraud, et Villefranche sur Saône :

Merci pour tous les bons moments passés ensemble, et pour votre patience lors de ces années de Master et de Thèse.

Aux amis étudiants, internes, assistants et pharmaciens croisés durant ces trois années :

Merci pour tous les projets menés ensemble, qu'ils soient pharmaceutiques ou non ;
Merci pour les soirées passées, à travailler ou à refaire le monde ;
Merci pour les idées échangées, les bonnes comme les mauvaises !

A Sylvain GOUTELLE, un co-interne, confrère, et ami : merci infiniment pour les nombreuses heures passées à relire, suggérer, et corriger ce manuscrit et les précédents. Merci également pour tous ces excellents moments passés en ta compagnie. Nul doute qu'il y en aura bien d'autres !

A ma famille :

A mes parents et mes soeurs, merci pour votre soutien durant ces douze longues années de pharmacie-internat-master-thèse.

A tous les autres membres de la famille, pour vos encouragements.

A Stéphanie et Benoit :

Que serait ma vie sans vous deux auprès de moi ?
Je vous aime.

« Si quelqu'un peut me convaincre et me prouver que je pense ou que j'agis mal, je serai heureux de me corriger. Car je cherche la vérité, qui n'a jamais porté dommage à personne. Mais il se nuit, celui qui persiste en son erreur et en son ignorance. »

Marc-Aurèle, *Pensées pour moi-même*

« En toute action, examine ses antécédents et ses conséquences, et alors seulement entreprends-la. »

Epictète, *Manuel*

Sommaire

Remerciements.....	4
Sommaire	8
Introduction	15
PARTIE 1 : IMPACT DE LA VARIABILITE SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS.....	17
A. Problématique des maladies infectieuses	18
1. Epidémiologie	18
2. Caractéristiques	19
a) Combinaison hôte / bactérie	19
b) Localisations variables	21
c) Conséquences	21
B. Problématique de la thérapeutique antibiotique.....	22
1. Tuer l'agent infectieux sans tuer l'hôte	22
2. Atteindre la zone de l'infection	22
3. Exercer son action antibiotique	23
4. Mesure de l'effet	23
5. Problématique des résistances	24
6. Conséquences	25
C. Pharmacocinétique	26
1. Définitions, concepts	26
a) Pharmacocinétique	26
b) Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination (ADME)	26
c) Biodisponibilité, volume de distribution, clairance, demi-vie	27
2. Bases physiologiques des phases pharmacocinétiques	28
a) Absorption	28
b) Distribution	30
c) Métabolisme	31
(1) Réactions de phase 1	32
(2) Réactions de phase 2	32
d) Elimination	33
(1) Elimination rénale	33
(2) Autres voies d'élimination	33
3. Patient infecté et conséquences pharmacocinétiques	34
4. Conclusion	35
D. Pharmacodynamie	35
1. Généralités	35
2. Particularité des antibiotiques	36
a) Généralités	36
b) Indices pharmacodynamiques	37
c) Limites des indices pharmacodynamiques	38
3. Modèles de croissance bactérienne	38

4.	Modèles de bactéricidie.....	39
5.	Conclusion	40
E.	Variabilité et conséquences	41
1.	Variabilité d'origine pharmacocinétique.....	41
2.	Variabilité d'origine pharmacodynamique.....	42
F.	Application n°1 : Variabilité pharmacocinétique intraindividuelle et traitement antibiotique prolongé.....	44
1.	Résumé.....	45
2.	Summary.....	45
3.	Introduction.....	46
4.	Patient et Méthode	46
5.	Résultats.....	47
6.	Discussion et conclusion	48
G.	Conclusion de la 1ère partie : multiplicité des situations cliniques, unicité des thérapeutiques	51
H.	Travaux publiés.....	52
1.	Ouvrage.....	52
2.	Chapitre de livre.....	52
3.	Article	52

PARTIE 2 : DECRIRE LA VARIABILITE PAR LA MODELISATION 53

A. Modélisation pharmacocinétique par une approche compartimentale.....	54
1. Principe, modèle.....	54
2. Micro-constantes	56
3. Equations mathématiques.....	57
a) Equations différentielles ordinaires	57
b) Equation de conversion en concentration	59
c) Solution analytique.....	60
d) Macro constantes	61
4. Pharmacocinétique de population	61
a) Quantifier la variabilité interindividuelle	61
b) Gestion de l'erreur associée aux mesures.....	62
c) Gestion des autres types d'erreurs	62
d) Covariables.....	63
5. Particularités des antibiotiques.....	64
6. Limites et perspectives.....	64
B. Modèles pharmacodynamiques	65
1. Relation dose-effet	66
2. Relation concentration-effet	66
3. Modèles PK/PD.....	67
a) Modèles linéaires ou log-linéaires	67
b) Modèles non-linéaires	68
c) Modèles d'effets retardés	69
(1) Modèle PK/PD avec compartiment d'effet.....	69
(2) Modèle PK/PD d'effet indirect.....	69
4. Conclusion	71
C. Utilisation des modèles : contrôle et simulations.....	71
1. Principe : contrôle de la variabilité.....	72
2. Contrôleur MAP Bayésien	72
3. Contrôleur à Modèles Multiples.....	75
4. Simulations.....	76
D. Application n°2 : création d'un modèle pharmacocinétique non linéaire pour la teicoplanine	78
1. Résumé.....	79
2. Abstract	79
3. Introduction.....	80
4. Patients et Méthode.....	81
a) Patients	81
b) Données utilisées.....	81
c) Méthode de dosage.....	81
d) Pharmacocinétique	82
5. Résultats.....	83
6. Discussion	88
7. Conclusion	89

E. Application n°3 : création d'un modèle pharmacocinétique pharmacodynamique de la diffusion osseuse des glycopeptides	90
1. Introduction.....	90
2. Matériel et Méthode	90
3. Résultats.....	92
4. Discussion	93
5. Conclusion	94
F. Conclusion de la 2^{ème} partie : description de la variabilité par la modélisation PK-PD	95
G. Travaux publiés.....	97
1. Articles	97
2. Communications	97

PARTIE 3 : APPLICATION A L'EVALUATION DE STRATEGIES THERAPEUTIQUES	99
A. Introduction.....	100
B. Application n°4 : quantification de la variabilité pharmacocinétique de l'amikacine dans la population adulte, et conséquences thérapeutiques potentielles.....	102
1. Résumé.....	103
2. Abstract	103
3. Introduction.....	103
4. Patients et Méthode.....	105
5. Résultats obtenus.....	107
6. Discussion	110
7. Conclusion	112
C. Application n°5 : évaluation de trois schémas thérapeutiques pour la gentamicine.....	113
1. Introduction.....	114
2. Matériel et méthodes.....	114
3. Résultats obtenus.....	116
4. Discussion et conclusion	118
D. Application n°6 : évaluation de l'intérêt d'une réduction de dose de buflomédil chez l'insuffisant rénal.....	121
1. Introduction.....	122
2. Matériel et Méthode	122
3. Résultats.....	123
4. Discussion.....	126
5. Conclusion	127
E. Conclusion de la 3ème partie et discussion de la thèse	128
1. Etude des covariables.....	129
a) Variabilité de l'intérêt d'une relation.....	130
(1) Présence ou absence d'intérêt.....	130
(a) Impact de la paramétrisation du volume en fonction du poids.....	130
(b) Impact de la paramétrisation de l'élimination en fonction de la clairance de la créatinine 133	
(2) Conclusion.....	135
b) Variabilité de l'importance de relations.....	137
c) Facteurs de confusion.....	138
d) Quel critère pour juger de l'intérêt de relations statistiques ?	142
e) Hypothèses et perspectives.....	143
2. Limites principales de l'approche actuelle.....	144
a) Complexité des modèles.....	144
b) Génération de patients fictifs.....	145
c) Problématique des interfaces.....	148
d) Etude des covariables	151
(1) Limites liées à l'outil	151
(2) Limites liées à l'origine des données.....	152
e) Variabilité intraindividuelle.....	153
f) Modélisation pharmacodynamique.....	154
g) Validation des simulations	155

3.	Développements nécessaires	156
a)	Contrôleur non linéaire.....	156
b)	Génération de nombres aléatoires	156
c)	Covariables.....	157
d)	Pharmacodynamie	157
e)	Méthodologie	157
4.	Conclusion	158
F.	Travaux publiés.....	160
1.	Articles	160
2.	Communications	161

BIBLIOGRAPHIE	163
ANNEXES	180
Annexe 1 : programme MATLAB pour l'application « Diffusion osseuse des Glycopeptides »	180
Annexe 2 : Programme MATLAB pour l'application « Evaluation de trois stratégies thérapeutiques pour la Gentamicine ».....	184
Exemple de la stratégie 1 (« schéma 1 »).....	184
Annexe 3 : Articles publiés	Erreur ! Signet non défini.

Introduction

La médecine, historiquement considérée comme un art, est désormais « basée sur des faits ». Cette médecine basée sur les faits, ou médecine factuelle pourrait être définie comme l'intégration, lors de la prise en charge d'un patient, de ce que la littérature rapporte sur des cas similaires, et de s'en inspirer pour déterminer la conduite à tenir. D'une manière un peu simple, la part d'intuition et d'empirisme se réduit, au profit d'éléments plus certains, quantifiables : résultats d'essais cliniques randomisés, méta-analyses, etc. Cette notion est à rapprocher de celle de « niveau de preuve », qui correspond à la certitude apportée par l'étude considérée : plus l'étude est rigoureuse, exempte de biais, de grande taille, moins ses conclusions seront discutables.

Cette recherche de preuves, de certitudes et de rationalité, bien que controversée sur certains points, doit permettre d'offrir au patient le traitement lui conférant les meilleures chances de guérison. Ceci revient souvent à l'analyse comparative des intérêts et inconvénients respectifs de différents traitements et stratégies.

Dans cette recherche du traitement le plus adapté, il importe de ne pas perdre de vue une réalité clinique évidente : la variabilité des patients à soigner : variabilité physiologique, variabilité de la pathologie, variabilité de la réponse au traitement.

L'objectif de notre étude découle de cette double nécessité d'une prise en charge cherchant la standardisation vers les stratégies les mieux prouvées, tout en prenant en compte les spécificités individuelles.

Trois questions méritent d'être évoquées ici :

1. Que est l'impact de la variabilité pharmacologique sur la prise en charge des patients ?
2. Comment décrire cette variabilité et utiliser cette information ?
3. Comment évaluer les stratégies thérapeutiques au regard de cette variabilité ?

Nous apporterons successivement une réponse à ces questions, en illustrant nos propos par les travaux menés durant cette thèse.

Partie 1 : Impact de la variabilité sur la prise en charge des patients

A. Problématique des maladies infectieuses

Une maladie infectieuse peut être définie comme toute maladie provoquée par la pénétration dans l'organisme de microbes, qui agissent par leur multiplication, par la sécrétion de toxines et/ou par des lésions immunes (1). L'infection est quand à elle décrite comme la pénétration dans l'organisme d'un agent étranger (bactérie, virus, champignon, parasite) capable de s'y multiplier et d'y induire des lésions pathologiques (1).

Les maladies infectieuses ont donc comme caractéristique la pénétration et la multiplication d'un agent dans l'organisme. Cette origine particulière des maladies infectieuses impactera le traitement, en particulier médicamenteux, qu'il sera nécessaire d'instaurer pour obtenir la guérison.

Comme le laisse entendre la définition proposée ci-dessus, l'agent infectieux peut être de nature bactérienne, virale, fongique ou parasitaire. Dans un but de simplification, et en raison de la nature des travaux de recherche réalisés dans notre unité, nous nous limiterons, dans la suite de cet exposé, aux maladies et agents d'origine bactérienne, étant entendu qu'une grande majorité des concepts et méthodes utilisés seraient parfaitement applicables aux autres types d'infections.

1. Epidémiologie

Les maladies infectieuses sont indéniablement parmi les pathologies les plus fréquentes et les plus graves. A titre d'illustration, l'Institut de Veille Sanitaire rapporte :

- pour le paludisme : une exposition de 40% de la population mondiale, 350 à 500 millions de cas par an, et environ 2 millions de décès par an (2);
- pour la peste : plus de 200 millions de morts dans l'histoire de l'humanité (3);
- pour la tuberculose : 30% de la population mondiale est infectée, et 2 à 3 millions de personnes décèdent de cette maladie chaque année.

Selon l'Agence Française pour la Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET), les maladies infectieuses sont responsables de 14 millions de morts par an dans le monde (4). En France, 33 000 décès par an ont pour cause initiale recensée une maladie infectieuse. Ce chiffre passe à 66 000 si l'on considère également les causes associées. Les maladies infectieuses sont ainsi responsables de 12% des décès en France (5).

2. Caractéristiques

Parmi les caractéristiques notables des infections bactériennes, en dehors de l'origine de la pathologie, deux éléments vont fortement influencer la conduite du traitement médicamenteux.

a) Combinaison hôte / bactérie

Toute d'abord, l'infection bactérienne est liée à la présence (et à la multiplication éventuelle) de bactéries dans un autre organisme, qui constitue alors un hôte pour l'agent infectieux.

Cette combinaison hôte – bactérie peut avoir différentes natures, selon le type d'interaction entre les deux (6, 7):

- indifférence, ou commensalisme,
- symbiose,
- parasitisme.

Un simple portage de bactéries par un hôte sera nommé infestation (8).

Le caractère pathogène (capacité à provoquer des troubles chez l'hôte) ou non pathogène d'une bactérie sera évalué par sa virulence, qui dépend du caractère invasif de la bactérie et de son pouvoir toxigène (7).

Le potentiel invasif dépendra des caractéristiques de la bactérie (présence ou non de facteurs d'adhésion, de résistance, production d'enzymes, etc.) et de celles de son hôte (capacité à lutter contre l'infection : état du système immunitaire, par exemple) (7).

Le pouvoir toxinogène est la capacité de la bactérie à produire une ou plusieurs toxines.

Ces éléments permettent de classer les bactéries en plusieurs groupes selon que leur caractère pathogène soit systématique ou non :

- bactéries pathogènes obligatoires,
- bactéries opportunistes.

Cette notion de bactéries opportunistes, pour lesquelles la survenue d'une pathologie n'est pas systématique pour tous les patients, met en évidence la complexité de la relation entre la bactérie et son hôte : de récentes recherches proposent la prise en compte de trois réservoirs de bactéries et de trois types de statut pour l'hôte pour décrire plus précisément les interactions entre bactérie et hôte. Les bactéries sont groupées en réservoir de bactéries non pathogènes, réservoir de bactéries pathogènes conditionnelles, et réservoir de bactéries pathogènes inconditionnelles. L'hôte pourra avoir un état de santé dit non-susceptible, susceptible conditionnel et susceptible inconditionnel (9). L'analyse des combinaisons permettra de définir des interactions de type coopération, compétition et antagonisme.

Ainsi, les interactions entre une bactérie et son hôte s'avèrent variables en terme de conséquences cliniques potentielles, qui seront fonction des caractéristiques de la bactérie et de l'état de santé de son hôte.

A cette variabilité initiale se rajoutera celle liée à la sensibilité de la bactérie aux traitements médicamenteux utilisés (notions de sensibilité et de résistance, qui seront développées plus loin).

b) Localisations variables

Selon le mode de contamination du sujet (contamination par voie aérienne, digestive, à la suite d'une intervention chirurgicale, etc.), et le tropisme particulier de la bactérie contaminante pour certains tissus, le foyer infectieux pourra être localisé en divers sites anatomiques chez l'hôte. A un couple hôte – bactérie ne correspond pas qu'une seule possibilité d'infection.

Cette localisation peut être bien isolée et déterminée (exemple d'un abcès) ou au contraire diffuse (cas d'une septicémie). Un même agent infectieux comme *Mycobacterium tuberculosis* pourra ainsi provoquer des infections pulmonaires, osseuses, rénales, etc. (10)

Il devient dès lors évident que l'agent thérapeutique devra, pour être efficace, être en mesure de diffuser lui aussi au niveau du site de l'infection. Cette contrainte « géographique », ou anatomique, sera un élément clé du choix du traitement antibiotique par le clinicien.

c) Conséquences

Comme nous venons de l'évoquer, les bactéries n'ont pas toute le même pouvoir pathogène. D'autre part, pour une même bactérie, les hôtes n'ont pas tous la même susceptibilité à souffrir d'une infection. Enfin, lorsqu'une infection se déclenche, sa localisation est elle-même variable.

Cette multiplicité des interactions hôte-bactérie et la variabilité anatomique des localisations des foyers infectieux se traduisent par une difficulté de prédiction des conséquences d'un contact entre un patient et une souche bactérienne d'une part, et une complexité de la thérapeutique antibiotique d'autre part.

B. Problématique de la thérapeutique antibiotique

A partir des quelques éléments exposés ci-dessus, la problématique du traitement antibiotique peut être résumée ainsi : comment détruire spécifiquement un organisme indésirable (la bactérie) hébergé par un autre organisme (le patient) à préserver.

1. Tuer l'agent infectieux sans tuer l'hôte

La morphologie d'une cellule bactérienne présente de grandes similitudes avec celle d'une cellule humaine, la cellule étant l'unité de base du vivant selon la théorie cellulaire (11, 12).

Il convient donc d'utiliser des agents thérapeutiques présentant une spécificité envers certaines structures bactériennes, pour permettre une destruction la plus spécifique possible des cellules bactériennes. Les antibiotiques les plus utilisés actuellement vont ainsi avoir une action sur le peptidoglycane (13, 14) et sur la paroi bactérienne d'une manière générale (15), sur certaines sous-unités des ribosomes (16, 17) ou sur l'ADN gyrase (18, 19).

Cette sélection d'une molécule efficace et aussi peu toxique que possible étant principalement du domaine de l'industriel la développant, ce point ne sera pas détaillé plus avant dans ce travail.

2. Atteindre la zone de l'infection

La diffusion de l'antibiotique depuis son site d'administration jusqu'au siège de l'infection est un préalable nécessaire avant toute action sur la bactérie pour les molécules actuellement utilisées en clinique.

Cette diffusion ne diffère pas de celle décrite avec les autres médicaments (hors champ de l'infectiologie), et fait appel principalement aux principes généraux de pharmacocinétique, qui seront décrits plus loin.

Les phénomènes pharmacocinétiques conduisant à la présence de l'antibiotique au niveau de l'infection représentent une source de variabilité importante entre les patients (variabilité interindividuelle) et pour un même patient selon le moment de l'observation (variabilité intraindividuelle).

3. Exercer son action antibiotique

L'atteinte ponctuelle par l'antibiotique du foyer infectieux est une condition nécessaire mais non suffisante pour permettre d'assurer la guérison du patient : la quantité de médicament présent à proximité de la bactérie (exprimé sous la forme d'une concentration lorsqu'on la rapporte au volume dans lequel le médicament est contenu), et le temps durant lequel cet antibiotique sera présent sont deux facteurs importants pour l'efficacité du traitement : cette relation entre concentration, temps de présence et efficacité est définie par la pharmacodynamie.

Comme vu précédemment avec la pharmacocinétique, une variabilité interindividuelle et intraindividuelle existe pour ces phénomènes pharmacodynamiques.

D'un point de vue clinique, lorsque un traitement antibiotique est utilisé pour lutter contre une infection, le médecin cherche à obtenir la guérison de son patient (que nous définirons d'un point de vue bactériologique comme la stérilisation du foyer infectieux, complété par la disparition ou régression des signes cliniques de l'infection).

4. Mesure de l'effet

Comme pour tout traitement médicamenteux, et en raison de la variabilité de la réponse observée chez les patients, il peut être nécessaire pour le médecin de contrôler l'efficacité (et la tolérance) du traitement antibiotique. Cette mesure de l'effet d'un traitement n'est pas toujours aisée (choix d'un critère final ou intermédiaire, accessibilité de la mesure, précision des mesures effectuées, etc.). Ce point sera exposé plus longuement dans la suite de cet exposé. Les caractéristiques des antibiotiques en

terme de cible d'action rendent la mesure de l'effet d'autant plus difficile : comment dénombrer le nombre de bactéries hébergées par le patient, et comment conclure à la stérilisation du foyer ?

5. Problématique des résistances

Pour la majorité des traitements médicamenteux utilisés en médecine, l'action d'une molécule d'un médicament sur sa cible pharmacologique peut être considérée comme relativement constante quantitativement : la liaison d'une molécule à un récepteur membranaire produit un effet élémentaire, dont l'intensité varie peu d'un moment à l'autre. Bien entendu, la situation est bien plus complexe lorsque l'on s'intéresse à un plus grand nombre de molécules et de récepteurs : des phénomènes de saturation, compétition, ou facilitation peuvent se manifester.

L'action des antibiotiques présente une complexité supplémentaire : la sensibilité des bactéries à l'agent antibiotique n'est pas constante entre bactéries d'espèces différentes, ni même entre bactéries d'une même espèce. En effet, au sein d'une espèce bactérienne, certaines souches pourront être sensibles à l'action de l'antibiotique (une concentration compatible avec les posologies administrables chez l'homme sera à même de les détruire), alors que d'autre pourront être résistantes (les concentrations nécessaires pour détruire les bactéries ne seront pas atteignables en clinique). Cette résistance des bactéries à l'action de l'antibiotique pourra être innée ou acquise. Pour ce dernier cas, il est désormais admis qu'un traitement antibiotique mal conduit (posologies administrées trop faibles, ou durées de traitement insuffisantes) peut favoriser l'apparition de ces bactéries résistantes.

Cette complexité supplémentaire rend plus difficile la prédiction par le clinicien de la réponse d'un patient à un traitement antibiotique, que ce soit avant le traitement ou au décours de celui-ci.

6. Conséquences

A partir des points évoqués ci-dessus, il est possible d'établir le constat suivant :

- d'un point de vue conceptuel, les maladies infectieuses présentent des particularités importantes les plaçant à part des autres pathologies, et introduisant une complexité thérapeutique d'emblée,
- ceci pose des contraintes sur le traitement médicamenteux :
 - o en terme pharmacocinétique : diffusion de l'antibiotique sur le site de l'infection, et maintien d'une concentration suffisante
 - o en terme pharmacodynamique : variabilité de l'effet, et problématique des résistances
- la mesure de l'effet du traitement est difficile.

Une meilleure compréhension des phénomènes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques semble nécessaire pour une utilisation rationnelle et efficaces des antibiotiques. Celle-ci sera un objectif prioritaire du travail présenté ci-après.

Dans une première étape, nous rappellerons les principaux concepts de ces deux disciplines, ainsi que les spécificités éventuelles des antibiotiques.

Dans un deuxième temps, nous discuterons :

- de la variabilité intra et interindividuelle, physiologique ou pathologique, d'origine pharmacocinétique ou pharmacodynamique,
- de l'influence particulière des processus infectieux sur cette variabilité,
- des conséquences potentielles sur la prise en charge des patients.

C. Pharmacocinétique

1. Définitions, concepts

a) Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est traditionnellement définie comme l'étude du sort des médicaments dans l'organisme (20), depuis leur absorption jusqu'à leur élimination. Cette discipline permet ainsi de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées, et de décrire leur évolution en fonction du temps.

b) Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination (ADME)

Il est possible de décomposer le circuit du médicament dans l'organisme en quatre phases :

- une phase de résorption, ou d'absorption, qui correspond au passage du médicament de son site d'administration vers la circulation systémique,
- une phase de distribution, correspondant à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme,
- une phase de métabolisme, décrivant la transformation du médicament par l'organisme,
- une phase d'élimination, s'intéressant aux processus d'élimination du médicament par l'organisme.

L'ensemble de ces quatre phases est fréquemment décrit par le sigle ADME.

Certains auteurs élargissent ce concept en incluant une phase de libération du principe actif depuis la forme galénique administrée, et une phase de réponse au principe actif, décrivant l'enchaînement suivant :

Libération – Absorption – Distribution – Métabolisme – Elimination - Réponse

On utilise alors le sigle LADMER pour désigner l'ensemble de ces phases (20).

c) Biodisponibilité, volume de distribution, clairance, demi-vie

Parmi les notions fréquemment utilisées en pharmacocinétique, citons :

- La biodisponibilité : désigne la fraction de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation systémique, et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Elle reflète principalement la phase d'absorption.
- Le volume de distribution (ou volume apparent de distribution) : désigne le volume fictif dans lequel se distribuerait le médicament s'il était à la même concentration que dans le sang. Ce volume reflète la phase de distribution.
- La clairance : représente le volume de sang totalement épuré de la substance, par unité de temps (usuellement exprimée en mL/minute ou en L/h). Il est possible de s'intéresser à la clairance totale de l'organisme, ou bien de la subdiviser par organe : clairance rénale, clairance hépatique... La clairance reflète les phases de métabolisme et d'élimination.
- La demi-vie : la demi-vie d'élimination d'une substance correspond au temps nécessaire pour que la concentration sanguine de cette substance diminue de moitié dans sa phase d'élimination (20). Elle reflète donc les processus d'élimination et de métabolisme. La même notion peut être étendue à la phase d'absorption par exemple. On parlera alors de demi-vie d'absorption, qui correspond au temps nécessaire pour que la moitié de la quantité d'une substance administrée (par voie orale par exemple) soit absorbée vers la circulation sanguine.

2. Bases physiologiques des phases pharmacocinétiques

a) Absorption

Dans la majorité des situations rencontrées en clinique, le site d'administration du médicament est distinct de son site d'action : administration par voie orale d'un médicament dont le site d'action pourra être le cœur, les vaisseaux, les reins par exemple. Le site de l'administration, le tube digestif dans la situation présentée ici, n'est qu'un lieu de transit, le médicament étant ensuite véhiculé dans l'organisme par la circulation sanguine. L'absorption correspond donc au passage du médicament de son site d'administration à la circulation sanguine générale, au travers de membranes biologiques.

Avant toute absorption, il est souvent nécessaire que le principe actif soit libéré de la forme galénique : dissolution du comprimé, ou de la paroi de la gélule. Plusieurs phénomènes interviennent ensuite dans l'absorption des médicaments : d'une manière schématique, on peut distinguer des phénomènes d'absorption actifs et des phénomènes d'absorption passifs.

Le transport passif, ou simple diffusion, représente le passage du médicament du milieu le plus concentré au milieu le moins concentré. Cette diffusion suit la première loi de Fick (le flux de diffusion est proportionnel au gradient de concentration), dont la formulation usuelle en pharmacocinétique est la suivante :

$$D = \frac{k \times S \times \Delta c}{L}$$

Avec : D : vitesse de diffusion, k : constante, S : surface d'échange, Δc : différence de concentration entre les deux milieux, L : épaisseur de la membrane.

La valeur de la constante k dépend de la taille de la molécule (plus le poids moléculaire augmente, plus la valeur de k diminue), et de sa lipophilie. La lipophilie peut être mesurée en calculant le coefficient de partage huile/eau : ce coefficient représente le

rapport des solubilités dans un solvant organique et dans un solvant aqueux. La liposolubilité d'une molécule étant variable selon son état d'ionisation, le pH du milieu et le pKa de la molécule seront aussi des facteurs pouvant influencer la diffusion. En effet, une molécule ionisée est davantage soluble dans l'eau que la même molécule sous sa forme non ionisée, et sera moins à même de passer les barrières biologiques lipidiques. Cette ionisation est sous la dépendance du pH du milieu et de la constante de dissociation entre la forme ionisée et la forme non ionisée. Pour une molécule acide qui se dissout dans l'eau, cette constante de dissociation K_a est rattachée à l'équilibre suivant entre la forme non ionisée AH et la forme ionisée A^- :



$$\text{Avec } K_a = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[AH]}$$

En fonction du pH du milieu, et donc de la concentration en $[H_3O^+]$, l'équilibre sera déplacé dans un sens ou dans l'autre. Ainsi, un médicament acide faible sera d'autant plus sous sa forme non ionisée que le pH sera faible, et donc davantage absorbé. Ce phénomène explique les différences d'absorption entre l'estomac (milieu acide) et l'intestin grêle (milieu basique) selon les médicaments.

Ce mécanisme de transport passif n'est pas saturable. En considérant que la diffusion ne se fait que dans un sens, et en dérivant et reformulant la relation provenant de la loi de Fick, nous obtenons la relation usuelle du phénomène d'absorption :

$$\frac{dQ_0}{dt} = -K \times Q_0$$

Avec $\frac{dQ_0}{dt}$: quantité de médicament diffusant depuis le compartiment extérieur (compartiment d'absorption) vers le compartiment intérieur (compartiment central), et Q_0 : quantité de médicament dans le compartiment extérieur.

Le transport actif, relativement rare, consiste en l'utilisation de pompes permettant le passage du médicament au travers d'une membrane, y compris lorsque le gradient de concentration n'est pas favorable, et nécessite un apport énergétique. Ce mécanisme est saturable.

Il existe également d'autres mécanismes d'absorption d'importance moindre, comme le transport facilité ou la pinocytose (20).

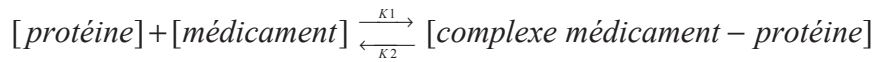
Bien entendu, toute perturbation du fonctionnement normal du tube digestif pourra avoir un impact sur l'absorption du médicament : diarrhée ou constipation pourront réduire ou prolonger le temps de présence du médicament dans le tube digestif et donc la fraction de médicament absorbée, une achlorhydrie ou un traitement par inhibiteur de la pompe à protons pourront réduire ou augmenter l'ionisation d'un médicament et son absorption au niveau de l'estomac, etc.

b) Distribution

La distribution, qui correspond à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme, est également influencée par le caractère plus ou moins lipophile du principe actif, ainsi que par son affinité pour différents tissus : os, tissu adipeux, ...

Le médicament peut se fixer de manière réversible aux protéines plasmatiques : cette fixation se fait principalement sur l'albumine et l'alpha 1 glycoprotéine acide, l'albumine fixant préférentiellement les médicaments acides, alors que l'alpha 1 glycoprotéine acide fixe davantage les médicaments basiques. On distingue alors la fraction de médicament liée aux protéines et la fraction libre. Le plus souvent, seule la fraction libre peut agir sur son site d'action, diffuser dans les tissus, ou subir les processus de métabolisme ou d'élimination, si bien que l'on peut considérer que la fraction du médicament qui est liée aux protéines plasmatiques constitue une forme de stockage du médicament.

La fixation étant un processus réversible obéissant à la loi d'action de masse, nous pouvons considérer ce phénomène comme un équilibre entre une fraction libre et une fraction liée :



Avec :

[protéine] : concentration molaire en protéines non occupées par le médicament,

[médicament] : concentration molaire en médicament non lié aux protéines,

[complexe médicament-protéine] : concentration molaire en complexe médicament-protéine,

K1 et K2 : constantes de vitesse des réactions.

On peut également définir $K_A = \frac{K_1}{K_2}$ comme étant la constante d'association, et

$K_D = \frac{1}{K_A}$ comme étant la constante de dissociation.

Cette fixation aux protéines peut être pratiquement nulle pour certains médicaments (isoniazide par exemple), ou au contraire extrêmement importante pour d'autres principes actifs (liaison à 97% pour la warfarine par exemple).

c) Métabolisme

Le métabolisme correspond à la transformation du médicament par l'organisme. Cette transformation est essentiellement réalisée par des réactions impliquant des enzymes. Pour les médicaments, il est usuel de séparer en deux groupes les réactions impliquées dans le métabolisme : les réactions de phase 1 et les réactions de phase 2. Les réactions de phases 1 précèdent habituellement celles de phase 2 dans la chronologie du métabolisme d'un médicament.

(1) Réactions de phase 1

Les réactions de phase 1 sont principalement :

- des réactions d'oxydation (perte d'électron),
- des réactions de réduction (gain d'électron)
- des réactions d'hydrolyse (décomposition du principe actif par l'eau), de création ou rupture de cycles.

D'une manière générale, ces réactions conduisent à la formation de métabolites polaires, plus hydrophiles que la molécule mère. On parle parfois de réactions de « fonctionnalisation » car elles correspondent à l'ajout d'une fonction chimique à la molécule mère : fonction acide, alcool, amine...

Certaines enzymes impliquées dans ces réactions de phase 1 appartiennent à la superfamille du cytochrome P450. Cette superfamille comporte trois familles chez l'homme : CYP1, CYP2, CYP3. Ces enzymes sont caractérisées par :

- l'existence de polymorphismes génétiques pour certaines isoformes, 2D6 et 2C19 principalement,
- la possibilité d'avoir leur action stimulée ou inhibée par certains xénobiotiques.

A titre d'illustration, citons l'induction du CYP 2C19 et 3A4 par la rifampicine, pouvant fortement réduire l'efficacité des médicaments qui lui sont associés, en augmentant leur métabolisme par ces enzymes (cas de certains médicaments de type antivitamine K, (21)). Une situation particulière peut également être décrite : un médicament peut induire son propre métabolisme, conduisant ainsi au fur et à mesure des administrations à une augmentation de sa dégradation.

(2) Réactions de phase 2

Les réactions de phase 2 sont principalement des réactions de conjugaison, qui correspondent à des réactions, souvent réversibles, entre la molécule mère et une biomolécule de l'organisme de nature variable : acide glucuronique, glutathion, urée...

Ces réactions peuvent se produire au niveau des fonctions créées lors de réactions de phase 1. Les métabolites formés sont le plus souvent davantage solubles dans l'eau que la molécule mère, ce qui facilite leur élimination dans les urines.

d) Elimination

L'élimination d'un médicament de l'organisme peut se faire par différentes voies : urinaire, biliaire, respiratoire (dans l'air expiré), cutanée (par la sueur), salivaire, ou dans le lait maternel. Les voies principales sont l'élimination par les reins dans les urines, et l'élimination par le foie dans la bile. Pour un certain nombre de voie d'élimination, un phénomène de réabsorption du médicament peut être rencontré, qui contribue à diminuer ou ralentir l'élimination du médicament. Les mécanismes décrits pour l'absorption sont également retrouvés pour l'élimination (diffusion passive, transport actif, pinocytose...).

(1) Elimination rénale

Les reins sont les principaux organes d'élimination de l'organisme. Ils sont formés d'un ensemble d'unités fonctionnelles appelées néphrons (environ un million de néphrons par rein), comportant deux parties : le glomérule responsable de la filtration du sang, et le tubule dans lequel se produisent des phénomènes d'absorption et d'excrétion passifs et actifs. Les tubules des néphrons rejoignent le canal collecteur, qui se prolonge par l'uretère et la vessie. Seules les molécules de taille inférieure à environ 60 000 Dalton, non liées aux protéines plasmatiques, peuvent filtrer à travers le glomérule. Il est possible de calculer la quantité de médicament filtrée par unité de temps (F) au niveau des glomérules en appliquant la formule :

$$F = [(1 - p) \times C] \times DFG$$

Avec :

p : fraction de médicament liée aux protéines plasmatiques

C : concentration sanguine en médicament

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

(2) Autres voies d'élimination

Le foie, responsable de la plus grande part des réactions de métabolisme décrites précédemment, est également impliqué dans l'élimination de certains médicaments. En

effet, après administration par voie orale, les médicaments absorbés par le tube digestif circuleront par la veine porte en direction du foie, où ils pourront être métabolisés (effet de premier passage hépatique) puis rejoindre la circulation générale par la veine cave inférieure, où bien être excrétés dans la bile, au niveau intestinal, pour être éliminés dans les fèces. Cette excrétion biliaire peut être plus ou moins fortement compensée par une réabsorption du médicament dans l'intestin, formant un cycle entre l'intestin, la veine porte, le foie et la bile, appelé « cycle entéro-hépatique ».

3. Patient infecté et conséquences pharmacocinétiques

La présence d'un phénomène infectieux chez un patient peut se traduire par des perturbations de certains processus physiologiques. Les principaux changements observés concerneront l'irrigation sanguine des organes (diminution des débits sanguins touchant les muscles, la peau, les reins, la rate), les caractéristiques et la composition du fluide sanguin (augmentation de la concentration en alpha 1 glycoprotéine acide, diminution de la concentration en albumine, altération du pH), et la capacité de filtration des reins (22).

Ces perturbations physio-pathologiques pourront avoir des répercussions sur la pharmacocinétique (et éventuellement la pharmacodynamie) des médicaments qui seront utilisés chez ces patients. D'une manière générale, l'absorption des médicaments après une administration par voie orale, intramusculaire ou transdermique sera diminuée. La distribution du médicament dans les tissus pourra être facilitée ou réduite, selon l'impact de la variation des débits sanguins et de l'œdème interstitiel liés à l'infection. La métabolisation sera en général diminuée, en raison de la diminution du débit sanguin hépatique et de la diminution de l'activité oxydative enzymatique. Enfin, l'insuffisance rénale qui accompagne souvent le sepsis pourra diminuer l'élimination du médicament ou de ses métabolites (22).

4. Conclusion

Les principaux concepts et outils rapportés ici permettent la compréhension des phénomènes impliqués entre l'administration d'une ou plusieurs doses d'un médicament et les concentrations (sanguines ou tissulaires) qui seront observées, ainsi que les différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme.

Ces notions nécessitent d'être complétées par la description des liens existants entre ces concentrations (ou quantités) de médicament et les effets attendus du traitement, c'est-à-dire par une description de la pharmacodynamie.

D. Pharmacodynamie

1. Généralités

La pharmacodynamie s'intéresse à l'effet d'une substance étrangère introduite dans l'organisme (un xénobiotique), autrement dit à la réponse d'un système biologique à l'utilisation d'un médicament dans notre situation. Un médicament possède dans l'organisme une ou plusieurs cibles d'action, qui peuvent être plus ou moins bien identifiées sur le plan moléculaire. L'interaction du médicament avec sa cible se traduit par un ou plusieurs effets qui peuvent être mesurables ou non.

La problématique de l'effet à considérer est complexe : en effet, en médecine, l'objectif d'un traitement médicamenteux pourra être de prévenir et/ou de guérir les maladies. Cet objectif peut être élargi à celui de prolonger la vie des patients (notion de mortalité). Cependant, les critères cliniques permettant d'évaluer la capacité à atteindre cet objectif (guérison, prolongation de la vie, etc.) ne sont pas toujours accessibles à la mesure, ou leur pertinence discutable dès lors qu'ils sont définitifs (survie / décès). Il est parfois utile de considérer des critères alternatifs (ou intermédiaires) dont les liens avec les critères cliniques sont jugés suffisants (résultats d'analyses biologiques par exemple).

2. Particularité des antibiotiques

a) Généralités

Comme évoqué précédemment, les antibiotiques constituent un groupe de médicaments à part sur le plan pharmacodynamique, leur cible d'action n'étant pas une composante ou une fonction de l'organisme humain mais un organisme non-humain hébergé par le patient. La thérapeutique anti-infectieuse doit donc composer avec des interactions complexes entre les trois entités : médicament, hôte et micro-organisme.

D'une manière simple, l'action d'un antibiotique se manifeste par sa capacité à entraîner la disparition des bactéries responsables de l'infection. Des caractéristiques évoquées plus haut, une double problématique peut être posée :

- l'action de l'antibiotique est un phénomène populationnel et microscopique qui ne peut être observé directement qu'au laboratoire et non en pratique clinique.
- l'efficacité *in fine* d'une antibiothérapie sera évaluée sur un critère clinique c'est-à-dire la guérison de l'infection à l'issue du traitement.

Durant le traitement, l'évaluation de l'efficacité du traitement passera nécessairement par l'utilisation de critères intermédiaires : le dénombrement exact des bactéries survivantes hébergées chez un patient est impossible, et le critère clinique final n'est pas mesurable. Ces critères intermédiaires pourront être cliniques (normalisation de la température corporelle), bactériologiques (négativation des cultures de prélèvements), biochimiques (normalisation des marqueurs de l'infection ou de l'inflammation) et pharmacologiques (atteinte des concentrations plasmatiques dites cibles en terme d'efficacité et de non toxicité) (23, 24).

S'il est impossible de considérer directement la population bactérienne hébergée par le patient et l'effet du traitement sur cette population, il est possible de s'intéresser à l'effet des antibiotiques sur la croissance d'une population de bactéries viables, celle-ci constituant elle-même un modèle de la population de bactéries responsables de l'infection chez le malade. Un antibiotique actif sera capable d'empêcher la croissance,

voire de réduire le nombre de bactéries présentes dans un milieu de culture, dans des conditions d'utilisation données. Cet effet varie selon les conditions expérimentales, en particulier selon la concentration en antibiotique. Afin de quantifier cette relation entre la concentration d'antibiotique et l'effet observé, on a défini *in vitro* la concentration minimale inhibitrice ou CMI (MIC en anglais) : la CMI est la plus faible concentration en antibiotique capable d'inhiber toute croissance bactérienne visible, après 18 à 24h d'incubation à partir d'un inoculum de quelques milliers de bactéries (environ 10^5 en général) (25). Selon la valeur de la CMI, le germe est classé comme sensible (CMI basse), intermédiaire, ou résistant à l'antibiotique considéré (CMI haute).

b) Indices pharmacodynamiques

A défaut de disposer d'informations directes sur la population bactérienne hébergée par l'hôte, il est possible de combiner les données pharmacodynamiques déterminées *in vitro* (CMI), et les résultats de dosages sanguins (ainsi que le profil des concentrations en antibiotique chez un patient), pour construire des indices pharmacodynamiques. Ces indices ont été définis pour une période de 24 heures à l'état d'équilibre pharmacocinétique (26-29). Ils sont essentiellement fondés sur la CMI qui reste la donnée la plus facilement accessible en routine clinique. Mouton et al (30) ont réalisé une synthèse exhaustive des indices couramment utilisés. Les trois indices les plus utilisés sont :

- AUC / CMI : aire sous la courbe des concentrations sanguines divisée par la CMI du germe considéré. C'est un ratio sans dimension ;
- $T > CMI$: temps (en heure) ou pourcentage de temps pendant lequel les concentrations plasmatiques sont supérieures à la CMI, soit pour une période de 24 h, soit pour l'intervalle entre les doses ;
- C_{max} / CMI , ou pic/CMI (peak/MIC) : rapport de la concentration plasmatique maximale sur la CMI ou quotient inhibiteur (QI).

Certains indices caractérisent mieux que d'autres l'efficacité des différentes familles d'antibiotiques. Par exemple, si $T > MIC$ est associé à l'efficacité des bêta-lactamines

(31), ce n'est pas le cas des aminosides ou des fluoroquinolones pour lesquels l'indice pharmacodynamique le plus pertinent semble être C_{max} / MIC ou AUC / MIC (31-34). Il a été mis en évidence des relations statistiques quantitatives entre certains indices et l'efficacité du traitement. Des valeurs cibles d'indices à atteindre pour assurer un traitement efficace ont ainsi pu être déterminées et constituent un premier outil d'optimisation thérapeutique du traitement (28, 33, 34).

c) Limites des indices pharmacodynamiques

L'utilisation de ces indices pharmacodynamiques présente un certain nombre d'inconvénients.

Tout d'abord, pour une même dose journalière, certains indices ne sont pas à même de discriminer des schémas thérapeutiques différents (32, 35, 36).

D'autre part, de part leur conception (fondée sur la CMI), ces indices expriment peu ou pas de caractéristiques dynamiques (pas de prise en compte du temps). Ce caractère statique ne rend pas compte de la croissance bactérienne d'une part et des concentrations fluctuantes en antibiotique d'autre part. Cet aspect dynamique n'est intégré par aucun indice disponible actuellement.

Cette intégration de la dimension temporelle nécessite l'utilisation de modèles : modèles de croissance bactérienne, et modèles de bactéricidie.

3. Modèles de croissance bactérienne

La modélisation de l'effet bactéricide (déterminer la relation entre la concentration d'antibiotique (effecteur), la bactéricidie (effet) et le temps) nécessite la prise en compte de la croissance bactérienne. Ceci passe par l'utilisation de modèles de croissance.

La croissance bactérienne étant un phénomène populationnel, beaucoup de modèles utilisés en démographie et en dynamique des populations ont été utilisés. Le modèle le plus simple est le modèle exponentiel :

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N$$

Où N désigne le nombre de bactéries à l'instant t, et r est la constante de croissance exponentielle.

Ce modèle présente une limite conceptuelle (ou structurelle) et est peu réaliste au niveau biologique, du fait qu'il suppose une croissance illimitée. En réalité, la croissance bactérienne est nécessairement limitée par des facteurs tels que les ressources du milieu ou la densité d'individus par exemple.

D'autres modèles ont donc été proposés afin de décrire une croissance limitée par le nombre d'individus. Le plus célèbre est le modèle logistique (37) :

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N}{K}\right)$$

Dans ce modèle, la constante K correspond à la population bactérienne maximale.

4. Modèles de bactéricidie

L'analyse *in vitro* de la vitesse de bactéricidie (vitesse de décroissance de la population bactérienne) en fonction de la concentration en antibiotique permet la construction de cinétiques de bactéricidie. A partir de ces cinétiques de bactéricidie, un modèle pharmacodynamique a été proposé par Zhi (38, 39), et décrit la réponse d'une population bactérienne exposée à des concentrations variables en antibiotique. Selon ce modèle, en présence d'un antibiotique, l'évolution du nombre de bactéries N en fonction du temps (expression sous la forme d'une équation différentielle dN/dt) est décrite par :

$$\frac{dN}{dt} = (G - K) \cdot N$$

Où N représente le nombre de bactéries survivantes (Unités Formant Colonie /ml), G leur taux naturel de croissance en l'absence d'antibiotique (h^{-1}) et K l'effet bactéricide de l'antibiotique (h^{-1}). Le taux de croissance G est considéré comme constant dans le

temps pour une population donnée. Le taux de bactéricidie K est quant à lui relié de façon non linéaire à la concentration en antibiotique C_t , elle-même fonction du temps (cas général *in vivo*) :

$$K_t = \frac{K_{\max} \times C_t^\gamma}{C_{50}^\gamma + C_t^\gamma}$$

Il s'agit donc d'une relation à trois paramètres. K_{\max} , l'effet bactéricide maximal (h^{-1}) traduit une saturabilité c'est-à-dire que l'effet bactéricide n'est pas illimité. γ , le coefficient de sigmoïdité de Hill est le paramètre dit de forme donnant son aspect en S plus ou moins marquée à la courbe (dite sigmoïde) représentant K en fonction de la concentration C . C_{50} (mg/l) est la concentration en antibiotique produisant 50% de l'effet bactéricide maximum K_{\max} , on le qualifie parfois de paramètre de taille.

5. Conclusion

A l'aide des concepts de pharmacocinétique et pharmacodynamie présentés ci-dessus, il est possible d'appréhender à la fois le devenir du médicament (un antibiotique) dans l'organisme et ses effets sur le patient, ou dans notre situation, ses effets sur la population bactérienne.

A cette description des mécanismes mis en jeu, il convient d'ajouter la notion de variabilité : ces mécanismes pharmacocinétiques (absorption, élimination par exemple) et pharmacodynamiques (effet d'une concentration d'antibiotique sur une population bactérienne) ne sont pas constants d'un patient à l'autre (variabilité interindividuelle) ni d'un moment à l'autre pour un même patient (variabilité intraindividuelle).

Cette variabilité, ses causes et ses conséquences, seront décrites dans la partie suivante de ce travail.

E. Variabilité et conséquences

Comme nous venons de le voir, l'administration d'un médicament à un patient conduit à l'obtention de concentrations (sanguines, tissulaires) par des mécanismes pharmacocinétiques, puis à un effet (thérapeutique ou toxique) par des mécanismes pharmacodynamiques.

Ces deux phases peuvent être source de variabilité entre les patients pris en charge : une même dose de médicament, administrée à plusieurs patients, ne conduit pas systématiquement aux mêmes concentrations (variabilité pharmacocinétique), et une même concentration observée chez des patients différents ne conduira pas non plus à des réponses identiques (variabilité pharmacodynamique).

Cette variabilité, constatée par Claude Bernard (« jamais aucun animal n'est absolument comparable à un autre, et de plus, [...], le même animal n'est pas non plus comparable à lui-même dans les différents moments où on l'examine » (40)) peut représenter un obstacle considérable en thérapeutique : risque d'échec ou de toxicité d'un traitement.

Les origines de cette variabilité interindividuelle sont nombreuses : certaines sont physiologiques (liées au sexe, aux caractéristiques génétiques, etc.), d'autres sont pathologiques (présence ou absence d'une altération d'un organe ou d'une fonction de l'organisme par exemple).

1. Variabilité d'origine pharmacocinétique

Un grand nombre de situations physiopathologiques sont susceptibles de faire varier les processus pharmacocinétiques. De nombreuses revues de la littérature ont été effectuées sur des populations comme :

- les sujets âgés (41),
- les sujets obèses (42),
- les enfants (43),
- les femmes enceintes (44).

Le lecteur intéressé pourra se rapporter aux différents travaux publiés.

D'une manière générale, toutes les principales caractéristiques anthropométriques semblent capables d'influencer la pharmacocinétique. D'autre part, les caractéristiques génétiques sont également à même d'influencer certaines phases de la pharmacocinétique. A titre d'illustration, le sexe a été rapporté comme capable d'impacter la pharmacocinétique de certains médicaments (45). Cette situation est également particulièrement flagrante avec la métabolisation (46).

D'autre part, la pharmacocinétique d'un médicament peut également être modifiée en fonction des pathologies atteignant les patients.

Ici encore, nous renvoyons le lecteur aux nombreux articles et ouvrages publiés sur ce sujet. Parmi les pathologies fréquemment étudiées, citons :

- l'insuffisance rénale (47, 48),
- les pathologies hépatiques (49),
- les pathologies cardiaques (20).

2. Variabilité d'origine pharmacodynamique

La variabilité d'origine pharmacodynamique concerne la variation des réponses observées pour une même concentration en médicament : cette variabilité, rapportée comme substantielle au niveau interindividuelle (50), semble moins bien étudiée que la variabilité pharmacocinétique. En particulier, l'impact de différentes situations physiologiques (comme décrit précédemment pour la variabilité pharmacocinétique) n'a pas fait l'objet de publications générales à notre connaissance.

En revanche, la pharmacogénomique semble à même d'apporter certaines réponses concernant la variabilité de réponse à un traitement (51). En particulier, la présence d'un polymorphisme au niveau de gènes codant pour des récepteurs de médicaments pourrait expliquer la réponse ou l'absence de réponse à certains traitements. Citons pour illustration le gène $ADR\beta 2$ et les traitements antiasthmatiques (52, 53), les gènes $ADR\beta 1$ et $ADR\beta 2$ et les traitements antihypertenseurs par bêtabloquants (54), ou le gène $VKORC1$ et les traitements anticoagulants par warfarine (55).

Une source particulière de variabilité dans le cas des traitements antibiotiques est représentée par la sensibilité de la bactérie à l'antibiotique. Cette sensibilité, exprimée au travers de la CMI par exemple, sera variable au sein d'une même espèce selon la souche considérée.

Pour conclure, dans le cas du traitement d'une infection bactérienne, en raison de la complexité inhérente à la pathologie, et de la variabilité attendue au niveau pharmacocinétique et pharmacodynamique, la réponse de l'ensemble des patients à un traitement antibiotique administré à la même posologie semble incertaine.

Une illustration de ce concept général de variabilité est proposée au travers d'une application publiée dans la revue **Médecine et Maladies Infectieuses**.

F. Application n°1 : Variabilité pharmacocinétique intraindividuelle et traitement antibiotique prolongé.

VARIABILITE PHARMACOCINETIQUE INTRAINDIVIDUELLE ET
TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE PROLONGE

Intraindividual pharmacokinetic variability in long-term antibiotherapy

Auteurs : L Bourguignon^{1,2,3}, S Goutelle^{1,2}, J Burdin de Saint Martin², A Guillermet^{2,3},
P Bouniot^{2,4}, P Maire^{1,2,4}, M Ducher^{2,4}

(1) : Université de Lyon , Lyon , F-69003 , France; université Lyon 1 , Lyon , F-69003, France; Ecole Doctorale E2M2 "Evolution, Ecosystèmes, Microbiologie, Modélisation", UMR 5558 , "Biométrie et Biologie Evolutive", Bat. G. Mendel 43 bd du 11 novembre 1918 F-69622 Villeurbanne Cedex, France.

(2) : ADCAPT, Hôpital Antoine Charial, Service Pharmacie, 69340 Francheville. France.

(3) : Hospices Civils de Lyon, Hôpital Pierre Garraud, Service Pharmacie, 69322 Lyon. France.

(4) : Hospices Civils de Lyon, Hôpital Antoine Charial, Service Pharmacie, 69340 Francheville. France.

Med Mal Infect. 2009 Apr 3.

1. Résumé

Objectif : étudier la variabilité intraindividuelle en terme pharmacocinétique, à travers le cas illustratif d'un traitement prolongé par amikacine.

Patient et Méthode : une patiente de 92 ans, pesant 44 kg, insuffisante rénale, est traitée par amikacine durant 52 jours. Ses paramètres pharmacocinétiques individuels ont été estimés à douze reprises durant le traitement. La variabilité intraindividuelle des principaux paramètres a été quantifiée et comparée à la variabilité interindividuelle retrouvée dans la littérature.

Résultats : pour le volume et pour la clairance, la variabilité intraindividuelle représente environ un quart à un tiers de la valeur atteinte par la variabilité interindividuelle. Celle de la demi-vie est pratiquement équivalente à la variabilité interindividuelle : 24,5% *versus* 32%.

Conclusions : cette forte variabilité pharmacocinétique a des conséquences cliniques potentielles importantes. Pour garantir l'efficacité d'un traitement, il est nécessaire de ré-évaluer périodiquement la situation des patients pour tenir compte de la variabilité intraindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.

Mots clés : Antibiotiques, Relation Dose-Effet, Suivi Thérapeutique.

2. Summary

Objective: to quantify the intra-individual pharmacokinetic variability, through an illustrative case of amikacin long therapy.

Design: we present the case of a 92 years old patient, weighing 44 kg, with renal failure, treated by amikacin for 52 days. Individual pharmacokinetic parameters of this patient were estimated twelve times during her therapy. The intra-individual variability of key parameters was quantified and compared with the published inter-individual variability.

Results: this comparison showed that for volume and clearance, intra-individual variability represented about one fourth to one third of the value observed for inter-individual variability. Half-life intra-individual variability was almost equivalent to the inter-individual variability: 24.5% *versus* 32%.

Conclusions: the high pharmacokinetic variability observed has important potential clinical consequences. This case illustrates the need, to ensure the effectiveness of treatment to re-evaluate periodically the patient situation in order to take into account the intra-individual variability of pharmacokinetic parameters.

Keywords: Antibacterial Agents, Dose-Response Relationship, Therapeutic Drug Monitoring.

3. Introduction

Ainsi que le notait Jean-Louis Steimer en 1985, soumis à un traitement médicamenteux, les patients diffèrent dans leur réponse (56). Pour certains médicaments, cette variabilité interindividuelle peut se traduire par une inefficacité ou une toxicité du traitement (médicaments à marge thérapeutique étroite). Cette situation est particulièrement évidente avec certains antibiotiques comme les aminosides.

A cette variabilité interindividuelle se rajoute une variabilité intraindividuelle : au cours du temps, les paramètres pharmacocinétiques d'un patient peuvent se modifier, en fonction des variations de l'état physiopathologique (évolution de la maladie, influence du traitement, etc.) (57). La posologie initialement calculée, qui permettait d'atteindre la cible fixée en début de traitement, peut alors se trouver inadaptée après quelques jours. Il est donc nécessaire de ré-estimer périodiquement les paramètres du patient, pour éviter la survenue d'un sous-dosage ou d'un surdosage. L'objectif de cette étude est de comparer, au travers d'un cas clinique, l'importance relative des variabilités inter et intraindividuelle.

4. Patient et Méthode

Nous présentons le cas d'une patiente de 92 ans, pesant 44 kg, hospitalisée pour asthénie, anorexie, amaigrissement, nausées et vomissements. Cette patiente présentait une insuffisance rénale avec une créatininémie à 64 $\mu\text{mol/l}$, correspondant à une clairance de la créatinine estimée à 45 ml/minute. Suite à la survenue d'une médiastinite, une antibiothérapie a été mise en place, comportant entre autre de l'amikacine. Les concentrations cibles fixées par le clinicien étaient de 25 à 30 mg/l pour la concentration maximale et de moins de 5 mg/l pour la concentration résiduelle. Un suivi thérapeutique a été assuré durant les 52 jours du traitement, par un logiciel de pharmacocinétique reposant sur un contrôleur bayésien gaussien (logiciels USC*Pack, Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California), et l'utilisation d'un modèle bicompartimental.

Ce modèle comporte cinq paramètres pharmacocinétiques :

- volume du compartiment central, relié au poids corporel (V_s),
- constante d'élimination (K_{el}) décomposée en une élimination d'origine non rénale (K_i) et une élimination d'origine rénale reliée à la clairance de la créatinine (K_s),
- constante de transfert entre compartiment central et périphérique, et réciproquement (K_{cp} et K_{pc}).

A partir de ces paramètres, la clairance et la demi-vie d'élimination ont été calculées.

Une estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels a été réalisée à 12 reprises durant le traitement, soit en moyenne tous les 4,3 jours. En étudiant l'évolution au cours du temps des valeurs prises par ces paramètres, il a été possible de calculer le coefficient de variation de chaque paramètre, reflet de la variabilité intraindividuelle.

La variabilité d'origine interindividuelle a été estimée en utilisant les résultats d'études pharmacocinétiques réalisées dans des populations adultes aussi différentes que

possible : gériatrie (58) , patients de soins intensifs (59, 60), patients neutropéniques (61), patients atteints de pathologies malignes hématologiques (62). Ces études ont quantifié la variabilité interindividuelle de chaque paramètre pharmacocinétique. Nous avons retenu pour notre étude les valeurs maximales de variabilité retrouvées dans la littérature, pour chaque paramètre.

5. Résultats

Au cours du traitement, pour tenir compte des variations des paramètres pharmacocinétiques, il a été nécessaire de modifier l'intervalle d'administration à trois reprises, et la dose administrée sera changée à neuf reprises. Ces ajustements ont été nécessaires pour rester dans les cibles fixées.

Les estimations des valeurs prises par les paramètres pharmacocinétiques de cette patiente au cours du traitement sont présentées dans le tableau I.

Tableau I : évolution des paramètres pharmacocinétiques estimés

Jour	Vc (l.kg⁻¹)	Ks (min.ml⁻¹.h⁻¹)	Ki (h⁻¹)	Kcp (h⁻¹)	Kpc (h⁻¹)	Kel (h⁻¹)	Clairance (l.kg⁻¹.h⁻¹)
<i>1*</i>	0,200	0,0026	0,050	0,038	0,013	0,155	0,031
3	0,301	0,0029	0,051	0,043	0,014	0,168	0,050
5	0,345	0,0031	0,040	0,020	0,014	0,167	0,058
7	0,324	0,0032	0,042	0,024	0,014	0,171	0,056
11	0,342	0,0024	0,047	0,041	0,004	0,143	0,049
17	0,372	0,0017	0,052	0,050	0,003	0,122	0,046
21	0,373	0,0013	0,099	0,019	0,013	0,153	0,057
26	0,385	0,0013	0,098	0,018	0,013	0,150	0,058
31	0,385	0,0014	0,093	0,019	0,013	0,149	0,057
35	0,391	0,0003	0,083	0,064	0,001	0,096	0,038
40	0,383	0,0004	0,077	0,069	0,001	0,094	0,036
45	0,393	0,0004	0,081	0,063	0,001	0,097	0,038
52	0,392	0,0008	0,071	0,056	0,001	0,102	0,040

Vc : volume du compartiment central, Ks : paramètre d'élimination rénale, Ki : paramètre d'élimination non rénale, Kcp et Kpc : paramètres de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique, Kel : constante d'élimination totale (rénale et non rénale), Cl : clairance d'élimination.

* : la première ligne rapporte la valeur initiale des paramètres pharmacocinétiques (paramètres de la population).

Les résultats de l'analyse des études pharmacocinétiques publiées montrent que les coefficients de variation des valeurs de chaque paramètre pharmacocinétique vont, selon les études et selon les paramètres considérés, de 15% à 115%. Ces coefficients reflètent la variabilité interindividuelle.

La figure 1 compare la variabilité inter et intraindividuelle, pour les principaux paramètres (clairance d'élimination, volume du compartiment central, demi-vie d'élimination), par l'intermédiaire des coefficients de variation. Pour le volume et pour la clairance, la variabilité intraindividuelle représente environ un quart à un tiers de la valeur atteinte par la variabilité interindividuelle (8,3% et 18% *versus* 34% et 56,7% respectivement). La variabilité intraindividuelle de la demi-vie est encore plus importante, et est pratiquement équivalente à la variabilité interindividuelle : 24,5% *versus* 32%.

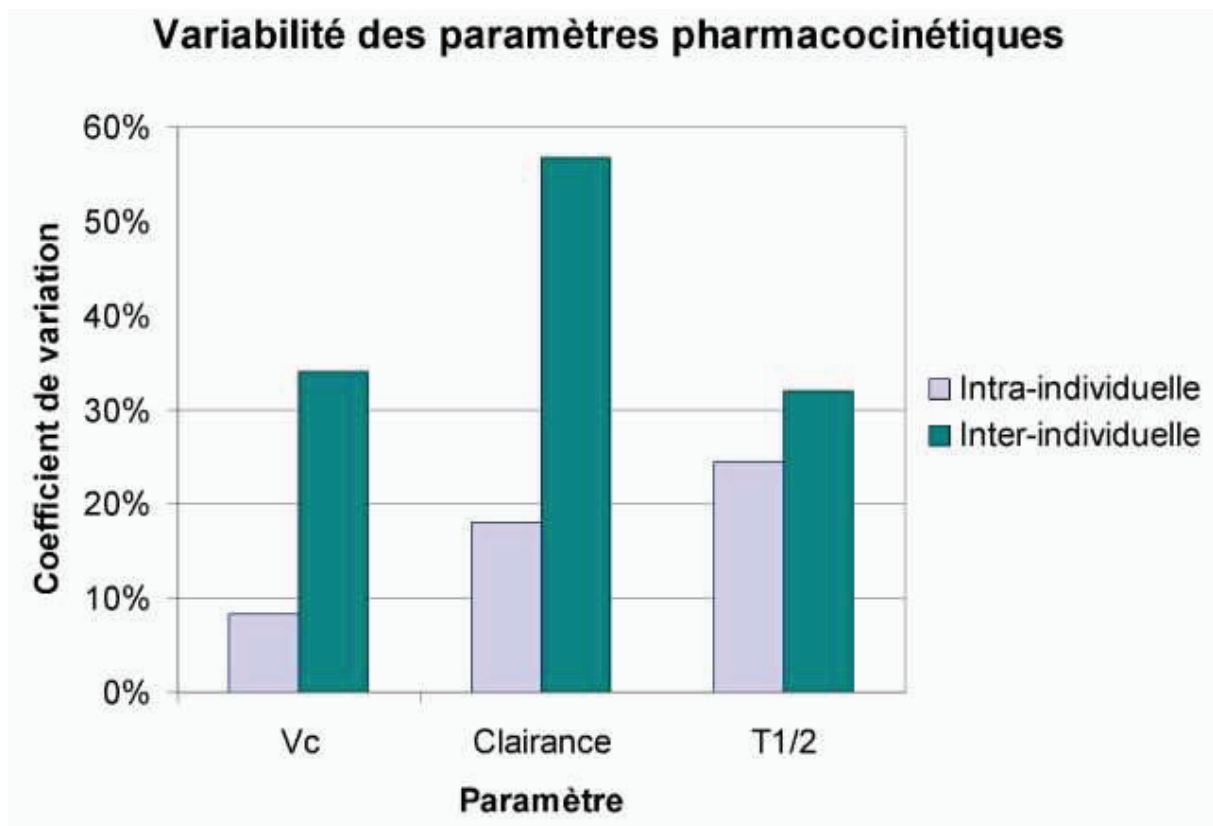


Figure 1 : coefficients de variation des paramètres pharmacocinétiques

6. Discussion et conclusion

La variabilité interindividuelle de la réponse à un traitement médicamenteux peut être d'origine pharmacocinétique (une même dose d'un médicament, administrée à des patients différents, conduit à des concentrations sanguines ou tissulaires différentes), ou pharmacodynamique (une même concentration en médicament, observée chez des patients différents, produira des effets thérapeutiques ou toxiques différents). Il est nécessaire d'estimer puis de prendre en compte cette variabilité pour déterminer avec

précision la posologie permettant d'atteindre une cible en terme de concentration ou d'effet, et s'assurer ainsi de l'efficacité et de l'absence de toxicité du traitement : utilisation de modèles pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques, d'abaques et règles de prescription permettant de moduler la posologie à administrer en fonction de variables physiologiques telles que le poids ou la clairance de la créatinine.

Pour un même patient, durant le traitement, une variabilité intraindividuelle des paramètres pharmacocinétiques peut se manifester, conséquence de l'évolution physiologique du patient : ainsi, le volume de distribution peut augmenter en cas de développement d'une ascite, et l'élimination rénale du médicament peut varier en fonction de l'évolution des capacités de filtration glomérulaire du patient. L'évolution de l'état pathologique du patient peut également avoir un impact : sortie d'un état de choc, disparition d'une anurie, présence ou absence de fièvre peuvent modifier profondément le comportement du médicament dans l'organisme (57).

La variabilité intraindividuelle observée chez cette patiente en terme pharmacocinétique n'est négligeable pour aucun paramètre pharmacocinétique. Elle atteint parfois des valeurs très proches de la variabilité interindividuelle décrite dans la littérature.

D'une manière générale, à cette variabilité des paramètres pharmacocinétiques correspond une variabilité des concentrations sanguines atteintes. L'efficacité et la toxicité des aminosides étant fortement corrélées aux concentrations sanguines observées (31), la réponse au traitement pourra varier durant la prise en charge du patient.

Une part de la variabilité observée chez cette patiente peut être expliquée par les changements de son état physiopathologique ou de sa thérapeutique : au cours de son traitement antibiotique, une alimentation parentérale a été mise en place puis arrêtée, une jéjunostomie réalisée et une alimentation entérale instaurée. Certains auteurs proposent en effet un lien entre la variation des paramètres pharmacocinétiques de l'amikacine et certains éléments comme la sévérité de l'infection, la mise sous alimentation parentérale ou l'état immunitaire du sujet (63). La prédiction de l'impact de tels changements physiopathologiques ou thérapeutiques demeure difficile pour le clinicien. Les changements de poids ou de clairance de la créatinine peuvent également être évoqués : notre modèle permet toutefois de prendre en compte leur impact sur le volume de distribution et la clairance d'élimination respectivement.

Cette étude basée sur un cas n'a bien sûr pas la prétention d'estimer de façon totalement fiable la variabilité intraindividuelle : il aurait pour cela été nécessaire de considérer un plus grand nombre de patients, et réaliser pour chacun les différentes étapes décrites ici. De même, notre estimation de la variabilité interindividuelle pourrait être discutée en terme de choix des populations considérées. Ce cas reflète en revanche tout à fait l'importance quantitative des changements pharmacocinétiques que peuvent vivre les patients lors de leur traitement.

Le suivi thérapeutique des concentrations en aminosides permet une augmentation de l'efficacité et une réduction de la toxicité de ces traitements (64), ce qui peut se manifester par un gain tant clinique qu'économique. Les logiciels de pharmacocinétique, en permettant l'estimation de paramètres individuels d'un patient et

le calcul de la posologie nécessaire pour atteindre une concentration cible déterminée, contribuent à rationaliser l'usage de ces médicaments.

Ce cas illustre la nécessité, pour s'assurer de l'efficacité d'un traitement, à la fois de réaliser une adaptation initiale de posologie basée sur les caractéristiques du patient et les résultats des premiers dosages (ce qui permet de prendre en compte la variabilité interindividuelle) mais également de ré-évaluer périodiquement la situation des patients afin de tenir compte de la variabilité intraindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.

G. Conclusion de la 1ère partie : multiplicité des situations cliniques, unicité des thérapeutiques

D'une manière générale, et toutes choses égales par ailleurs, la réussite d'un traitement antibiotique dépend de la capacité à atteindre et à maintenir une concentration suffisante au niveau du siège de l'infection.

Les mécanismes permettant à l'antibiotique d'atteindre ce site, et ceux caractérisant son action sur la bactérie sont décrits par la pharmacocinétique d'une part, et la pharmacodynamie d'autre part.

Pour chacune de ces disciplines, une variabilité interindividuelle et intraindividuelle peut être mise en évidence. Cette variabilité est responsable de différences de réponse au traitement, et peut se traduire cliniquement par un échec ou une toxicité.

Comme illustré par l'article précédent, cette variabilité, quelle que soit son origine, peut être quantitativement importante.

Les recommandations officielles d'utilisation des antibiotiques, telles que rapportées dans les mentions légales, ne prennent que peu ou pas en compte cette variabilité : pour la plupart des antibiotiques, une posologie « standard » est recommandée, parfois adaptée à l'aide d'un descripteur clinique simple, comme le poids corporel, ou une estimation de la fonction rénale. Une hypothèse d'absence de variabilité, ou de variabilité expliquée entièrement par ces descripteurs, est ainsi posée de fait. Nos résultats ne supportent pas une telle hypothèse.

Un constat peut donc être dressé : à cette multiplicité des situations cliniques est opposée une unicité des thérapeutiques.

La deuxième partie de ce travail s'attachera à décrire les moyens disponibles pour mesurer, décrire et contrôler cette variabilité, par l'intermédiaire de la modélisation.

H. Travaux publiés

1. Ouvrage

Bases rationnelles de la modélisation en thérapeutique. De la création du modèle à son utilisation en pratique clinique et son application au contrôle de l'antibiothérapie.

Laurent Bourguignon, Sylvain Goutelle, Julie Burdin de Saint Martin, Anne Guillermet, Michel Ducher, Roger Jelliffe, Pascal Maire.

Jacques André Editeur, Lyon; 2008

2. Chapitre de livre

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie Clinique des Antibiotiques, Section XI, Chapitre 16, 1-41. *In* J. Freney, F. Renaud, R. Leclercq, P. Riegel (ed.)

Précis de Bactériologie Clinique, 2nd ed.

Bourguignon L., Goutelle S., Bertrand N., Ducher M., Carret G., Flandrois J.P., Manchon M., Guillaumont M., Cohen S., Barbaut X., Jelliffe R.W., Maire P.

ESKA, Paris; 2007

3. Article

Variabilité pharmacocinétique intraindividuelle et traitement antibiotique prolongé. *Intraindividual pharmacokinetic variability in long-term antibiotherapy.*

Bourguignon L, Goutelle S, Burdin de Saint Martin J, Guillermet A, Bouniot P, Maire P, Ducher M.

Med Mal Infect. 2009 Apr 3. [Epub ahead of print]

Partie 2 : Décrire la variabilité par la modélisation

A. Modélisation pharmacocinétique par une approche compartimentale

1. Principe, modèle

Le principe de l'approche compartimentale consiste à représenter l'organisme sous forme de compartiments fictifs dans lesquels le médicament circule. Ces compartiments n'ont pas obligatoirement de fondement anatomique. Les modèles les plus simples ne comportent qu'un seul compartiment ; les modèles physiologiques peuvent en comporter plusieurs dizaines.

Au sein d'un compartiment, la concentration en médicament est homogène. Chaque compartiment peut être caractérisé par un volume. Ce volume reste sans réalité physiologique. Les flux de médicament entre les compartiments sont représentés par des constantes de transfert, de la même manière que l'élimination et l'absorption.

Les quantités de médicament présentes dans les différents compartiments et leur évolution au cours du temps peuvent être décrites par un système d'équations différentielles. Chaque compartiment est représenté par une équation différentielle, décrivant pour chaque intervalle de temps le bilan des entrées et des sorties en médicament.

Une représentation graphique est usuellement réalisée sous forme de boîtes (compartiments) reliées par des flèches (constantes de transfert), comme illustré par la figure 1.

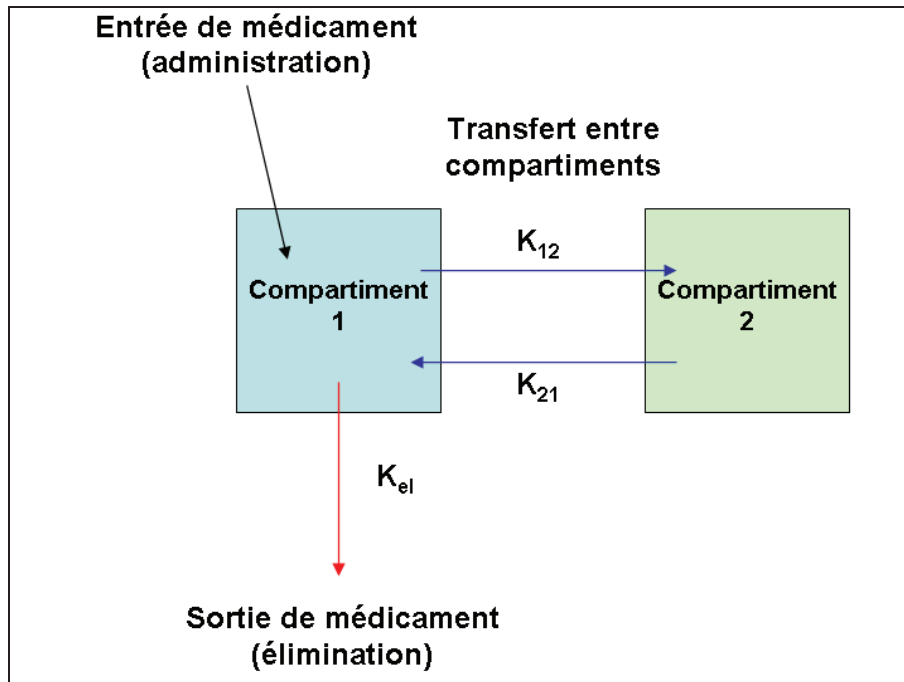


Figure 1 : représentation symbolique d'un modèle compartimental

Le modèle représenté dans la figure 1 peut être décrit par le système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\frac{dX(1)}{dt} = -[(K_{12} + K_{el}) \times X(1)] + K_{21} \times X(2)$$

$$\frac{dX(2)}{dt} = -K_{21} \times X(2) + K_{12} \times X(1)$$

Avec :

$X(1)$: quantité de médicament dans le compartiment 1

$X(2)$: quantité de médicament dans le compartiment 2

K_{12} et K_{21} : constantes de transfert entre les compartiments 1 et 2

K_{el} : constante d'élimination à partir du compartiment 1

A ces modèles structurels initiaux, il est possible de greffer des compartiments spécifiques destinés à représenter certaines structures particulières de l'organisme, comme par exemple les organes dans lesquels le médicament va diffuser et exercer son

action. Ces compartiments de diffusion possèdent alors potentiellement une réalité anatomique.

2. Micro-constantes

Les constantes de transfert décrivant les flux de médicament entre les compartiments, ainsi que les constantes d'absorption et d'élimination sont fréquemment dénommées "micro-constantes". Elles s'expriment en inverse de temps (heure^{-1}), et sont peu informatives en l'état car dépourvues de sens d'un point de vue physiologique (à l'inverse d'un volume ou d'une clairance par exemple). Il est possible de les convertir en clairance (exprimée en volume par unité de temps), en faisant intervenir le volume du compartiment considéré.

$$\text{Clairance} = \text{micro-constante} * \text{volume}$$

Ces constantes de transfert (également dénommées « constantes de vitesse de transfert ») représentent le lien entre la quantité (Q) de médicament dans un compartiment et la vitesse de variation (dQ/dt) de cette quantité, à un instant t :

$$\frac{dQ}{dt} = k \times Q^n$$

Avec n : ordre de la réaction. Selon la valeur prise par n, on parlera de processus :

- d'ordre 0 : $n=0$, et $\frac{dQ}{dt} = k$
- d'ordre 1 : $n=1$, et $\frac{dQ}{dt} = k \times Q$

Pour un processus d'ordre 0, la vitesse de transfert du médicament est constante, indépendante de la quantité de médicament présente. D'un point de vue physiologique, ceci traduit habituellement un phénomène de saturation : saturation du processus d'absorption ou de celui d'élimination par exemple.

Pour un processus d'ordre 1, la vitesse de transfert est proportionnelle à la quantité de médicament présente : plus cette quantité est importante, plus la vitesse sera grande. Cette situation est couramment rencontrée en pharmacocinétique.

3. Equations mathématiques

L'approche compartimentale possède comme intérêt la grande facilité avec laquelle il est possible de traduire le comportement du médicament dans l'organisme par des équations mathématiques.

Ainsi, l'évolution des quantités de médicament dans les différents compartiments est décrite par un système d'équations différentielles ordinaires, et le passage de quantités de médicament à des concentrations se fait aisément par la division par le volume de distribution.

a) Equations différentielles ordinaires

Un bilan de matière peut être réalisé pour chaque compartiment (prise en compte des entrées et sorties du médicament), par l'intermédiaire d'une équation différentielle ordinaire, qui décrit l'évolution de la quantité de médicament au cours du temps. Cette équation est de la forme :

$$\frac{dQ}{dt} = (\text{Somme des entrées}) - (\text{Somme des sorties})$$

Avec :

Q : quantité de médicament dans le compartiment.

Ainsi, pour un modèle à un seul compartiment, possédant une constante d'élimination K_{el} , l'équation décrivant l'évolution de la quantité en médicament dans le compartiment sera :

$$\frac{dQ}{dt} = -K_{el} \times Q \text{ si le processus d'élimination est d'ordre 1 ;}$$

$$\frac{dQ}{dt} = -K_{el} \text{ si le processus d'élimination est d'ordre 0.}$$

Un système avec deux compartiments (1 et 2), liés par les constantes de transfert K_{12} et K_{21} , dont l'élimination se fait par le compartiment 1 avec la constante K_{el} , sera décrit par le système d'équations :

$$\frac{dQ_1}{dt} = (K_{21} \times Q_2) - [(K_{el} + K_{12}) \times Q_1]$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = (K_{12} \times Q_1) - (K_{21} \times Q_2)$$

Ici encore, ces processus de transfert de médicament, qu'il s'agisse d'entrées, de sorties ou bien du passage d'un compartiment à un autre peuvent être d'ordre 1 ou d'ordre 0.

Ces équations permettent de décrire les flux de médicament entre les compartiments : en négatif apparaissent les flux de médicament quittant le compartiment considéré, et en positif les flux de médicament entrant dans le compartiment.

Une administration de médicament sera considérée comme une entrée et pourra être prise en compte dans le système d'équations sous la forme d'un débit d'administration :

$$R = \frac{Q}{t}$$

Avec :

R : débit d'administration (g/h)

Q : quantité administrée (g)

t : temps nécessaire à l'administration de la quantité Q (h)

Dans notre exemple de modèle à deux compartiments, une administration dans le compartiment 1 d'une quantité Q durant le temps t avec un débit R conduira au système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\frac{dQ_1}{dt} = R + (K_{21} \times Q_2) - [(K_{el} + K_{12}) \times Q_1]$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = (K_{12} \times Q_1) - (K_{21} \times Q_2)$$

Avec $R = Q/t$ durant le temps t, et $R=0$ ensuite. Dans le cas où l'administration est instantanée (temps d'administration = 0), cette formule n'est plus utilisable (division par zéro). Une solution consiste à introduire la dose administrée dans les conditions initiales : à $t=0$, la quantité de médicament présente dans le compartiment considéré est égale à la dose administrée.

Il est également possible d'introduire des relations non linéaires entre les compartiments, ou bien au niveau de l'absorption et de l'élimination. Ces relations peuvent par exemple prendre la forme d'équations de Michaelis Menten (équations provenant des travaux de Leonor Michaelis et Maud Menten, 1913, et initialement utilisées pour décrire les cinétiques enzymatiques). A titre d'illustration, une élimination non linéaire peut être prise en compte dans une équation différentielle de la manière suivante :

$$\frac{dQ_A}{dt} = -V_{\max} \times \frac{Q_A}{(K_M \times V_A) + Q_A}$$

Avec :

Q_A : quantité de médicament dans le compartiment A (g)

V_{\max} : vitesse maximale d'élimination (g/h)

K_M : constante de Michaelis Menten (g/l)

V_A : volume du compartiment A (l)

b) Equation de conversion en concentration

Il est souvent nécessaire de convertir les quantités de médicaments dans les différents compartiments en concentration. A tout moment, la concentration en médicament dans un compartiment peut être obtenue en divisant la quantité de médicament présente dans le compartiment par le volume de celui-ci :

$$C(t) = \frac{Q(t)}{V}$$

Avec :

$C(t)$: concentration au temps t

$Q(t)$: quantité de médicament dans le compartiment au temps t

V : volume du compartiment

c) Solution analytique

Il est parfois possible de proposer, par intégration, une solution analytique au système d'équations différentielles, ce qui permet alors un accès rapide aux quantités (ou concentrations) à un temps défini.

Ces solutions analytiques se présentent sous la forme d'une somme de fonctions exponentielles, du type :

$$C(t) = A \times \exp^{-\alpha t} + B \times \exp^{-\beta t} \dots$$

Ainsi, pour une substance administrée rapidement par voie intravasculaire, la solution analytique d'un modèle monocompartimental (dont le processus d'élimination est d'ordre 1) est de la forme :

$$C_{(t)} = C_{(0)} \times e^{-K_{el} t}$$

Avec :

$C(t)$: concentration sanguine au temps t (g/l)

$C(0)$: concentration sanguine à $t=0$, estimée par le rapport $\frac{D}{Vd}$ (g/l)

K_{el} : constante d'élimination (h^{-1})

t : temps (h)

D : dose administrée (g)

Vd : volume de distribution (l)

En revanche, pour les systèmes complexes, il n'y a pas de solution analytique accessible. Une résolution numérique pas à pas reste alors la seule possibilité : pour estimer les quantités de médicament présentes dans les différents compartiments à un instant précis (temps t), il est nécessaire de résoudre le système d'équations différentielles depuis le temps t_0 jusqu'au temps t . Cette résolution nécessite un temps de calcul pouvant devenir considérable (systèmes complexes, durées prolongées, "pas de calcul" fin...).

d) Macro constantes

On appelle "constantes hybrides" ou "macro constantes" les constantes composites formées de deux (ou plus) micro-constantes. Ainsi, les constantes alpha et bêta de la solution analytique évoquée supra sont des constantes hybrides [7].

4. Pharmacocinétique de population

De la même manière que l'on peut s'attacher à décrire le comportement d'un médicament chez un patient précis, il est possible de s'intéresser à la pharmacocinétique d'un médicament au sein d'un groupe de patients.

Cette étude de population permet alors de quantifier la variabilité du comportement de ce médicament entre les sujets, variabilité pouvant être à l'origine de la différence de réponse au traitement, et donc d'un risque d'échec ou de toxicité.

a) Quantifier la variabilité interindividuelle

Lors d'une étude de population, les paramètres pharmacocinétiques de chaque patient ou sujet sont estimés. Tous les paramètres peuvent alors être décrits par leur distribution, reflet de leur variabilité au sein de la population.

Il est possible de distinguer deux types d'approches dans les outils de pharmacocinétique de population actuellement utilisés. La première approche est dite paramétrique : une hypothèse sur la forme de la distribution des paramètres doit être posée avant toute analyse (hypothèse de distribution normale, ou log-normale par exemple). La seconde approche, dite non paramétrique, ne fait pas d'hypothèse sur la forme des distributions (65).

Cette information sur la variabilité interindividuelle peut être utilisée telle quelle ou bien résumée sous la forme des principaux moments statistiques de chaque distribution (moyenne, médiane, écart-type par exemple).

b) Gestion de l'erreur associée aux mesures

L'information nécessaire à la construction des modèles est apportée par les mesures de concentrations sanguines en médicament réalisées chez les patients. La quantité d'information est donc généralement très limitée en clinique (situations de données pauvres, ou "sparse data"), à la différence d'études portant sur le volontaire sain (situations de données riches, ou "rich data"). Dans tous les cas, cette information peut être entachée d'erreur : les méthodes de dosage, aussi précises soient-elles, ne peuvent être considérées comme parfaitement exactes. Il est utile de connaître et quantifier l'erreur de la méthode de dosage, pour pouvoir ainsi pondérer chaque mesure de concentration de son incertitude (66, 67).

La méthode de gestion des erreurs est variable suivant les outils utilisés. Dans le cadre des logiciels utilisés dans nos travaux (USC*Pack, BigNPAG, développés par le laboratoire de pharmacocinétique appliquée de l'Université de Californie du Sud), ceci est réalisé par l'intermédiaire d'un polynôme d'erreur de mesure, de degré variable, permettant d'associer une erreur différente selon la concentration mesurée. Ce polynôme prend la forme :

$$SD = C_0 + C_1 \times Y + C_2 \times Y^2 + \dots$$

Avec SD : écart-type, C_i : coefficients, Y : concentration mesurée.

c) Gestion des autres types d'erreurs

Si l'erreur associée aux mesures est aisément quantifiable, il n'en est pas de même pour les nombreuses autres sources possibles d'erreurs : erreurs dans les temps de prélèvement, erreurs dans les moments d'administration du médicament, erreurs dans les doses administrées, erreurs structurelles sur le modèle... L'intégration de ces sources de variabilité dans le modèle n'est que difficilement réalisable. La solution retenue dans les outils utilisés est d'incorporer un coefficient multiplicateur (γ) au polynôme d'erreur associée à la mesure. Cette solution qui consiste à augmenter artificiellement l'erreur associée aux mesures pour tenir compte des autres sources possibles d'erreur reste peu satisfaisante.

d) Covariables

Lors de la construction d'un modèle pharmacocinétique, il est parfois possible d'identifier des relations statistiques entre certains paramètres pharmacocinétiques du modèle et des variables physiologiques mesurées chez les patients (appelées « covariables », car variant avec un paramètre). Ainsi, il est parfois possible d'identifier un lien entre le paramètre d'élimination et un marqueur de l'état de la fonction rénale des patients (estimée par la clairance de la créatinine par exemple) pour les médicaments dont l'élimination rénale est forte. Une relation peut alors être introduite dans le modèle entre ce paramètre et cette covariable (des relations linéaires, avec ou sans ordonnée à l'origine, sont couramment utilisées. Des relations non-linéaires peuvent également être intégrées).

De la même manière, le volume de distribution est parfois lié au poids corporel des patients, ou à une autre variable en découlant (poids idéal par exemple). Ici encore, une relation linéaire ou non-linéaire peut être intégrée.

Il est également possible d'envisager des relations plus complexes entre paramètres et covariables : relation entre un paramètre et plusieurs covariables simultanément, sous forme de relations non-linéaires.

Ce type de modèle, par l'intermédiaire des relations précédemment décrites, permet de moduler la valeur des paramètres pharmacocinétiques en fonction de variables physiologiques ou anthropométriques aisément mesurables. Ainsi, le modèle sera plus à même de décrire le comportement du médicament chez des patients différents

La méthodologie utilisée pour l'introduction de ces covariables dans le modèle est basée sur l'intégration successive de relations entre paramètres et covariables, et la sélection de celles améliorant les capacités du modèle (méthode dite "stepwise"). Cette méthodologie s'avère longue et complexe lorsque le nombre de covariables à tester est important.

5. Particularités des antibiotiques

Les antibiotiques ne présentent guère de spécificités d'un point de vue pharmacocinétique. Le comportement de la plupart d'entre eux peut être décrit par des modèles compartimentaux, comportant un, deux ou trois compartiments (57).

Les aminosides (amikacine, gentamicine, netilmicine, tobramycine), par exemple, sont habituellement décrits par des modèles monocompartimentaux ou bicompartimentaux, avec ou sans compartiment d'absorption (57).

La vancomycine semble nécessiter des modèles à deux ou trois compartiments (68), la teicoplanine et le linézolide seraient modélisables avec deux compartiments (69).

Concernant les bêtalactamines, il est possible de modéliser le comportement de l'association pipéracilline et tazobactam par un modèle à un ou deux compartiments (70, 71), l'amoxicilline par un modèle monocompartimental (72), la ceftriaxone (73), le cefuroxime (74) et le cefotaxime (75) par des modèles à deux compartiments. Enfin, un modèle à trois compartiments est rapporté pour le cefepime (76).

Dans le cas des macrolides, on retrouve également des modèles à deux compartiments (77).

Enfin, du côté des antituberculeux, l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide sont modélisables avec un compartiment (78) alors que le comportement de l'éthambutol peut être modélisé avec un ou deux compartiments (79, 80).

6. Limites et perspectives

Les modèles décrits précédemment permettent de décrire les concentrations en médicament atteintes dans la circulation sanguine ou dans d'autres tissus. En couplant ces modèles à l'utilisation d'un contrôleur, il est possible de déterminer, pour chaque patient, le régime posologique le plus susceptible de conduire à l'atteinte d'une cible (concentration sanguine par exemple) préalablement définie.

D'une manière évidente, l'utilisation de ces modèles en clinique repose sur l'hypothèse de l'existence d'une relation directe entre la concentration en médicament et l'effet

thérapeutique. En effet, en cherchant à atteindre une concentration particulière, le clinicien espère qu'elle conduira à la guérison du patient.

Cette hypothèse n'est pas toujours juste : pour certains médicaments, les concentrations et les effets peuvent n'être que mal corrélées en raison, par exemple, d'un décalage temporel entre concentration et effet, ou de l'existence de mécanismes saturables...

Dans cette situation, il peut être nécessaire de recourir à d'autres types de modèles : les modèles pharmacodynamiques. Ces modèles permettent de relier les concentrations en médicaments aux effets thérapeutiques ou toxiques qui seront observés.

Ainsi le modèle simpliste initialement décrit, qui relie les doses administrées aux concentrations sanguines observées, s'est enrichi :

- dans une première étape en incorporant des relations entre paramètres pharmacocinétiques et variables physiologiques, dans le but de prendre en compte à priori une part de la variabilité interindividuelle ;
- dans une seconde étape en greffant au modèle pharmacocinétique un modèle de diffusion, permettant d'estimer les concentrations qui seront atteintes dans différents tissus ;
- enfin, il est possible de coupler au modèle pharmacocinétique un modèle pharmacodynamique qui rendra possible la prédiction d'un ou plusieurs effets, thérapeutiques ou toxiques.

B. Modèles pharmacodynamiques

La construction d'un modèle pharmacodynamique (ou modèle d'effet) a pour objectif de décrire et de quantifier la relation existant entre la prise d'un médicament et son effet. D'une manière identique à celle présentée pour les modèles pharmacocinétiques, il sera ensuite possible d'utiliser le modèle construit afin de pouvoir contrôler et maîtriser cette réponse.

Nous allons décrire brièvement les principaux modèles pharmacodynamiques existants.

1. Relation dose-effet

D'une manière générale, lorsque l'on utilise une substance active, on s'attend à une augmentation de l'effet lorsque la dose administrée augmente, dans le cas d'un effet continu. On admet ainsi implicitement l'existence d'une relation entre la dose de médicament administrée (D) et l'effet attendu E . Ainsi, si l'on considère un système ayant pour entrée la dose de médicament et pour sortie un effet E , un modèle d'effet peut être proposé, reliant directement la dose de médicament administrée D à l'effet E .

$$E = f(\theta, D)$$

Où θ représente l'ensemble des paramètres du modèle. Un exemple de modèle linéaire simple à deux paramètres est le modèle logarithmique (81) :

$$E = a \cdot \ln(D) + b$$

Ce type de modèle présente trois limites majeures :

- non prise en compte de la variabilité interindividuelle,
- pas de dimension temporelle de la réponse,
- pas d'effet maximal.

2. Relation concentration-effet

Rapidement s'est imposé le concept d'une relation, non plus entre la dose et l'effet observé, mais entre la concentration en médicament et l'effet observé (81, 82). Cette approche permet de surmonter les deux premières limites de la relation dose-réponse : en effet, les concentrations (à un temps donné) variant d'un individu à l'autre après administration d'une même dose de médicament, la variabilité interindividuelle sera (partiellement du moins) prise en compte. D'autre part, après administration d'une dose de médicament, les concentrations vont évoluer dans le temps, et donc l'effet également. L'évolution de la concentration en fonction du temps peut être exprimée de la façon suivante :

$$C_{(t)} = f(\theta_{PK}, D, t)$$

Où θ_{PK} est le vecteur des paramètres pharmacocinétiques du modèle.

Ensuite, la relation attendue entre la concentration (pharmacocinétique) en médicament et son effet (pharmacodynamie) peut être formalisée par :

$$E_{(t)} = f(\theta_{PD}, C_{(t)}, t)$$

Une telle équation définit un modèle pharmacocinétique / pharmacodynamique ou modèle PK/PD.

3. Modèles PK/PD

a) Modèles linéaires ou log-linéaires

Sur le même principe que le modèle simple dose/effet, des modèles linéaires ou log linéaires reliant l'effet à la concentration en médicament ont été proposés. Leur écriture mathématique est présentée ci-dessous :

$$E = E_0 \pm a.C_{(t)}, \text{ ou bien } E = E_0 \pm a'.\ln C_{(t)}$$

Où E_0 correspond à un état basal en l'absence de médicament.

Avec ces premiers modèles apparaissaient les premiers paramètres pharmacodynamiques (sous la forme de la pente et de l'ordonnée à l'origine) obtenus par régression linéaire ou log-linéaire. Toutefois, même lorsque qu'ils sont applicables, ces modèles s'avèrent incapables d'expliquer l'intégralité de la gamme des effets observés. En particulier, ils ne capturent pas un effet maximum qui est pratiquement toujours observé (troisième limite évoquée précédemment).

b) Modèles non-linéaires

A partir de la théorie d'occupation des récepteurs, qui applique les lois de la physique chimie à l'effet produit par une drogue sur des cellules, une formalisation mathématique a été proposée (83, 84).

Ces modèles font intervenir la concentration en ligand $[A]$, la densité en récepteurs $[Rt]$, ε l'activité intrinsèque du ligand et Ka la constante d'association entre médicament et récepteur (85).

$$\text{Réponse} = f \left[\frac{[A] \times \varepsilon [Rt]}{[A] + Ka} \right]$$

A partir de cette équation, un modèle intégrant un effet maximum (« modèle du Emax »), a été proposé.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C}$$

Avec E_{\max} désignant l'effet maximum, et EC_{50} correspondant à la concentration pour laquelle l'effet observé est égal à la moitié de l'effet maximum. Il s'agit en fait d'un cas particulier du modèle dit de Hill qui comporte un paramètre de plus qui est le coefficient de sigmodicité γ (égal à un dans le modèle du Emax) intervenant de la façon suivante :

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}}$$

Toutefois, ces modèles impliquent une simultanéité entre la concentration et l'effet. Cette simultanéité n'est pas la règle, et, pour beaucoup de médicaments, il existe un décalage temporel entre la concentration et l'effet. Des modèles ont donc été proposés pour décrire la cinétique des effets de façon plus satisfaisante.

c) Modèles d'effets retardés

Pour certains médicaments et certains effets, la concentration maximale C_{\max} a lieu avant l'effet maximal E_{\max} : le pic de concentration précède le pic de l'effet. Si l'on représente sur un graphique l'effet à un instant t en fonction de la concentration au même instant, et si l'on suit le tracé de la courbe pour des temps croissants, la courbe est caractérisée par une rotation, dans un sens spécifique. On obtient ici une courbe dite d'hystérèse caractéristique du décalage temporel concentration-effet. Il est également possible de rencontrer des situations où l'effet maximum survient avant la concentration maximum (on parle alors de protéresis) : ceci est caractéristique du phénomène de tolérance : en cas d'administrations continues ou répétées de certains médicaments, la quantité d'effet tend à diminuer avec le temps (86, 87).

(1) Modèle PK/PD avec compartiment d'effet

Physiologiquement, le décalage temporel entre les concentrations sanguines et l'effet pourrait s'expliquer par le temps mis par le médicament pour atteindre sa cible d'action. Le modèle dit du compartiment d'effet permet de décrire le décalage temporel existant entre concentration et effet sans émettre d'hypothèse sur la nature physiologique du site d'action (88, 89). Ce modèle comporte un compartiment dit d'effet (ou biophase) qui contiendrait les récepteurs du médicament. Dans ce compartiment, qui n'a pas nécessairement de réalité physiologique, les variations de concentration et d'effet sont simultanées à chaque instant.

(2) Modèle PK/PD d'effet indirect

Le modèle d'effet indirect a le même objectif que le modèle du compartiment d'effet mais repose sur un concept différent : le décalage existant entre les concentrations et l'effet provient du fait que le médicament agirait de façon indirecte sur la réponse. Si la cible d'action du médicament n'est située qu'à une étape précoce d'une réponse qui en comporte plusieurs, il apparaît normal que la réponse nécessite un temps d'apparition. Ce concept est étayé par de nombreux exemples de médicaments qui agissent sur des

processus biochimiques ou cellulaires « en cascade ». A titre d'exemple, on peut citer l'effet anticoagulant (mesuré par le taux de prothrombine ou par l'INR) des antivitamines K.

Jusko et ses collaborateurs ont proposé quatre modèles généraux pour décrire les réponses indirectes (86, 90). A la base de ces modèles, il est fait l'hypothèse que la réponse R possède une cinétique propre qui peut être décrite par l'équation suivante :

$$\frac{dR}{dt} = K_{in} - K_{out} \cdot R$$

Il existe ainsi une production de la réponse (K_{in}), qui est d'ordre 0 c'est-à-dire que cette production est constante au cours du temps, et une disparition de la réponse d'ordre 1 c'est-à-dire que son évolution dépend de la quantité de réponse présente ($K_{out} \cdot R$).

Le médicament considéré pourra agir sur la production ou sur la disparition de la réponse, en l'inhibant (I) ou en la stimulant (S), déterminant ainsi quatre situations théoriques possibles :

- inhibition de la production : $\frac{dR}{dt} = K_{in} \cdot I_{(t)} - K_{out} \cdot R$
- inhibition de la disparition : $\frac{dR}{dt} = K_{in} - K_{out} \cdot I_{(t)} \cdot R$
- stimulation de la production : $\frac{dR}{dt} = K_{in} \cdot S_{(t)} - K_{out} \cdot R$
- stimulation de la disparition : $\frac{dR}{dt} = K_{in} - K_{out} \cdot S_{(t)} \cdot R$

Les fonctions proposées pour décrire l'inhibition (I) et la stimulation (S) sont apparentées au modèle de Hill. Pour l'inhibition, la fonction s'écrit ainsi :

$$I_{(t)} = 1 - \frac{I_{max} \cdot C}{IC_{50} + C}$$

Avec :

C : concentration, I_{max} : inhibition maximale, IC_{50} : concentration provoquant 50% de l'inhibition maximale.

Celle proposée pour la stimulation est la suivante :

$$S(t) = 1 + \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C}$$

Avec :

C : concentration, E_{\max} : stimulation maximale, EC_{50} : concentration provoquant 50% de la stimulation maximale.

4. Conclusion

D'une manière similaire à celle décrite pour la pharmacocinétique, une modélisation des effets (thérapeutiques ou toxiques) des médicaments a pu être proposée.

Les modèles pharmacodynamiques constitués reposent largement sur des fonctions non-linéaires (source de complexité) pour parvenir à une description fidèle des phénomènes d'hystérèse et de saturation.

En associant ces modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, une description complète des relations entre les doses administrées et les effets observés peut être réalisée.

C. Utilisation des modèles : contrôle et simulations

La construction d'un modèle pharmacocinétique, grâce aux techniques de pharmacocinétique de population décrites précédemment, permet de décrire et quantifier la variabilité pharmacocinétique observée en thérapeutique. A partir de ces informations et de ce modèle, il devient alors possible de chercher à contrôler cette même variabilité : se mettre en position de prédire les concentrations qui seront atteintes chez un patient précis, en fonction des posologies de médicament administrées, et corriger ces prédictions à mesure que davantage d'informations sont disponibles (résultats de mesures de concentrations). Ceci passe par l'utilisation d'un contrôleur. Les paragraphes suivants vont décrire brièvement le contrôleur utilisé dans le logiciel USC*Pack, utilisé dans nos travaux.

1. Principe : contrôle de la variabilité

Comme expliqué précédemment, plusieurs patients à qui l'on administre une même dose d'un médicament pourront avoir des concentrations sanguines différentes. Ceci traduit le fait que chaque patient peut présenter des caractéristiques pharmacocinétiques particulières : autrement dit, chaque patient possède potentiellement un jeu de paramètres pharmacocinétiques qui lui est propre : volume de distribution, capacités d'élimination...

Ces paramètres ne sont pas accessibles aux mesures : il est nécessaire de les estimer à partir des informations disponibles :

- données recueillies sur la distribution des paramètres dans la population par une étude de pharmacocinétique de population (information a priori),
- informations sur le patient : données anthropométriques (covariables) permettant de moduler les informations de population, résultats de mesures de concentrations sanguines...

Cette approche, basée sur l'utilisation d'informations a priori qui seront complétées d'informations personnelles au patient à mesure qu'elles seront disponibles, est fréquemment qualifiée de "bayésienne" en référence au théorème des probabilités conditionnelles de Bayes utilisé dans ces méthodes (91).

2. Contrôleur MAP Bayésien

L'utilisation du contrôleur MAP Bayésien (Maximum À Postérieur) est basée sur le principe de séparation entre l'étape d'estimation des paramètres et l'étape d'utilisation de ces paramètres pour le contrôle de la thérapeutique : les paramètres estimés dans la première étape seront utilisés pour calculer les entrées comme s'ils étaient les valeurs vraies de ces paramètres.

La formulation usuelle du théorème de Bayes est la suivante :

$$P(A/B) = \frac{P(B/A) * P(A)}{P(B)}$$

Avec :

P(A) probabilité a priori de A (probabilité marginale de A)

P(B) probabilité a priori de B (probabilité marginale de B)

P(A/B) probabilité a posteriori de A sachant B

P(B/A) probabilité de B sachant A (fonction de vraisemblance de A)

Lorsque l'on s'intéresse d'un médicament dont le comportement est décrit par un modèle pharmacocinétique déterminé, dont les paramètres de population initiaux sont θ_0 , et lorsque une concentration C a été observée au temps t à la suite de l'administration d'une dose D chez un patient précis, ce théorème peut être reformulé de cette façon :

$$P(\theta/C) = \frac{P(C/\theta) * P(\theta)}{P(C)}$$

Avec :

P(C) probabilité a priori de d'observer la concentration C (connaissant le modèle, la dose D, et pour le jeu de paramètre initiaux θ_0) ;

P(θ) probabilité a priori de θ , avec θ : paramètres pharmacocinétiques individuels du patient ; ce terme correspond à la probabilité d'occurrence de ces paramètres dans la population totale ;

P(θ /C) probabilité a posteriori d'avoir θ sachant C ;

P(C/ θ) probabilité de C sachant θ (fonction de vraisemblance de θ).

Maximiser P(θ /C), revient donc à déterminer le jeu de paramètres θ maximisant $\frac{P(C/\theta) * P(\theta)}{P(C)}$. En appliquant une transformation logarithmique au numérateur, on

obtient la somme $\log(P(C/\theta)) + \log(P(\theta))$.

La recherche du maximum de la fonction de vraisemblance de θ peut être faite en déterminant la valeur de θ qui rend nulle la dérivée de cette fonction de vraisemblance.

La fonction vraisemblance et celle de log-vraisemblance atteignent un maximum pour la même valeur de θ , si bien que la recherche de maximum de vraisemblance peut être faite en recherchant la valeur de θ annulant la dérivé première de la fonction log-vraisemblance. On montre que si l'erreur associée aux mesures est distribuée selon une loi normale, de variance connue σ^2 , ajuster au maximum de vraisemblance revient à minimiser le critère suivant :

$$\sum_{i=1}^n \left[\frac{(x_i - y_i)^2}{\sigma^2} \right]$$

Avec x_i : concentration observée, et y_i : concentration prédite par le modèle pour le jeu de paramètres θ .

Dans cette situation, maximiser la vraisemblance revient donc à ajuster aux moindres carrés. Cette proximité permet la définition d'une fonction objectif basée sur le calcul des carrés des écarts entre concentrations observées et concentrations prédites par le modèle. Pour chaque jeu de paramètres testé, la valeur de cette fonction objectif est calculée, et le meilleur jeu est celui minimisant cette fonction (et donc maximisant la vraisemblance). Le deuxième terme de la somme du numérateur dérivé du théorème de Bayes peut également être pris en compte sous la forme d'un critère quadratique prenant en compte l'écart entre les valeurs des paramètres estimés et les valeurs des paramètres de population, permettant la pénalisation des valeurs extrêmes de paramètres.

La formulation de la fonction objectif du MAP bayésien est détaillé ci-dessous.

$$F = \sum \left[\frac{(Cp - Co)^2}{\sigma^2 c} \right] + \sum \left[\frac{(Pp - Pc)^2}{\sigma^2 p} \right]$$

Avec :

Cp : Concentration prédite

Co : Concentration observée

$\sigma^2 c$: variance de la concentration mesurée

Pp : Paramètre de population

Pc : Paramètre calculé

$\sigma^2 p$: variance du paramètre

3. Contrôleur à Modèles Multiples

Le contrôleur MAP Bayésien, comme nous venons de le voir, n'utilise que de manière très partielle l'information sur la distribution des paramètres observée dans la population : en effet, ces distributions sont ramenées à une valeur centrale et une valeur de dispersion, même si l'approche choisie pour l'étape de pharmacocinétique de population était non paramétrique. En revanche, le contrôleur à modèle multiple est à même d'utiliser l'intégralité de cette information non paramétrique.

Les outils de modélisation pharmacocinétique non paramétriques permettent d'obtenir une description de la distribution des paramètres à l'aide d'un nombre fini de vecteurs de paramètres associés à une probabilité. D'une manière simple, au lieu de considérer les valeurs moyennes des paramètres (associées aux écart-types) comme valeurs représentatives de la population et s'en servir comme information à priori, il sera possible d'en utiliser un nombre N , chaque jeu étant associé à sa probabilité telle qu'observée dans la population. Le contrôleur à modèles multiples est à même d'utiliser ce type d'information de population.

Cette information à priori sera corrigée lorsque des résultats de dosage seront disponibles : à la différence du contrôleur MAP Bayésien, les valeurs des paramètres de départ ne seront pas modifiées : en revanche, les probabilités respectives des jeux de paramètres initiaux seront ajustées.

Lors du calcul du régime posologique, l'algorithme déterminera la posologie permettant de minimiser les écarts entre les concentrations cibles et les concentrations obtenues avec les différents jeux de paramètres, en les pondérant de leur probabilité.

Ce type de contrôleur, qui permet d'utiliser pleinement l'information disponible sur les distributions des paramètres, possède également l'avantage de pouvoir estimer avec quelle précision la cible sera atteinte.

4. Simulations

La construction d'un modèle permet à la fois une description des phénomènes observés à l'échelle d'un individu, et par l'intermédiaire des méthodes de population, la description de la variabilité observée dans une population. Cette information, stockée sous la forme de distributions de valeurs de paramètres pour les approches paramétriques, ou de vecteurs de valeurs de paramètres pour les approches non paramétriques, peut ensuite être utilisée pour réaliser des simulations.

A partir des informations décrites ci-dessus, il est possible de générer des jeux de paramètres pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques respectant les distributions observées. Ces méthodes font appel à des algorithmes de génération de nombres aléatoires, usuellement implantés dans des logiciels de programmation mathématiques tels que MATLAB® (The Mathworks, Natick, MA, USA). Ces générateurs ne sont toutefois pas réellement aléatoires, dans la mesure où si les conditions initiales de l'algorithme sont identiques, les résultats seront les mêmes. On parle alors de générateurs pseudo-aléatoires. Ces générateurs présentent l'avantage de produire facilement et rapidement une suite de nombre approximativement indépendants les uns des autres.

A partir de ces séries aléatoires, en utilisant une fonction réciproque de la fonction de répartition, on peut obtenir une série de nombres suivant une loi statistique déterminée.

Ces méthodes de simulation présentent les intérêts suivants :

- génération aisée d'un grand nombre de jeux de paramètres, correspondant à autant de patients fictifs, donnant accès à une grande puissance statistique,
- prise en compte de combinaisons rares de paramètres, dont l'observation sur un échantillon de patients réels (d'une taille limitée en pratique) est peu probable,
- couplées à l'utilisation du modèle pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique, il est possible de prédire les concentrations et/ou effets après administration d'un schéma posologique,
- permettent la comparaison de différentes stratégies thérapeutiques virtuelles, sans difficultés éthiques, pratiques ou économiques.

Nous présenterons une application de ces méthodes de simulation dans la partie III de ce travail.

Une illustration de la construction d'un modèle pharmacocinétique pour la teicoplanine, publiée dans le Journal de Pharmacie Clinique est proposée dans l'application n°2.

Un modèle plus complexe, intégrant une diffusion osseuse et l'estimation d'un indice pharmacodynamique, ayant fait l'objet d'une communication aux congrès « 6th European Congress of Chemotherapy and Infection » et « 24^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse », est rapporté dans l'application n°3.

D. Application n°2 : création d'un modèle pharmacocinétique non linéaire pour la teicoplanine

PHARMACOCINETIQUE DE LA TEICOPLANINE CHEZ LE SUJET AGE :
CONSTRUCTION D'UN MODELE POUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE

Pharmacokinetics of teicoplanin in the elderly: construction of a model for therapeutic drug monitoring

Auteurs : L BOURGUIGNON^{1,3,4,*}, S GOUTELLE^{1,4}, P BOUNIOT^{2,4}, A GUILLERMET^{3,4}, J BURDIN DE SAINT MARTIN⁴, P MAIRE^{1,2,4}, M DUCHER^{2,4}

(1) : Université de Lyon , Lyon , F-69003 , France; université Lyon 1 , Lyon , F-69003, France ; Insa Lyon, Villeurbanne, F69622, France ; Ecole Doctorale E2M2 "Evolution, Ecosystèmes, Microbiologie, Modélisation", UMR 5558 , "Biométrie et Biologie Evolutive", Bat. G. Mendel 43 boulevard du 11 novembre 1918 F-69622 Villeurbanne Cedex, France.

(2) : Hospices Civils de Lyon, Hôpital Antoine Charial, Service Pharmacie, Francheville, France.

(3) : Hospices Civils de Lyon, Hôpital Pierre Garraud, Service Pharmacie, Lyon, France.

(4) : ADCAPT, Hôpital Antoine Charial, Service Pharmacie, Francheville, France.

J Pharm Clin 2008 ; 27 (3) : 189-94

Mots clés : teicoplanine, pharmacocinétique, suivi thérapeutique

Keywords: teicoplanine, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring

1. Résumé

La teicoplanine est un antibiotique de la famille des glycopeptides, particulièrement utile dans le traitement des infections à staphylocoques dorés méticilline résistants. La manipulation de cet antibiotique est délicate, en raison de l'utilisation de doses de charge, du risque important d'accumulation durant le traitement, et de la variabilité interindividuelle observée. Une étude de pharmacocinétique de population a été entreprise pour créer un modèle permettant de prédire les concentrations atteintes chez les patients en fonction du régime posologique administré. Une approche compartimentale non paramétrique a été retenue, en utilisant l'algorithme NPAG et 32 dossiers de patients gériatriques traités par teicoplanine. Trois structures de modèle ont été testées et des relations linéaires ont été recherchées entre les paramètres pharmacocinétiques et les variables physiologiques des patients (âge, poids...). Le choix du meilleur modèle a été fait en utilisant le critère d'Akaike (AIC).

Les résultats montrent que le meilleur modèle structurel comporte deux compartiments. L'introduction d'une non-linéarité au niveau de la constante de transfert entre compartiments permet une forte amélioration de ce critère (AIC de 1589 *versus* 2124). Une relation linéaire entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine permet également d'améliorer le modèle. Le modèle ainsi constitué possède de très bonnes capacités prédictives a priori : biais de -0,22 mg/l, précision de 68,6 mg²/l², coefficient de corrélation de 0,75 entre les concentrations prédites par le modèle et les concentrations observées. Ces capacités sont largement améliorées après estimation bayésienne des paramètres individuels (biais : -0,98 mg/l, précision : 5,87 mg²/l²). Nos résultats confirment le comportement difficilement prévisible de ce médicament en thérapeutique : l'existence d'une non-linéarité pharmacocinétique amplifie le risque d'accumulation liée à l'utilisation de doses de charge. L'utilisation d'un tel modèle, bien qu'actuellement difficile en pratique clinique, permet de rationaliser et d'optimiser les traitements par teicoplanine des patients hospitalisés.

2. Abstract

Teicoplanin is a glycopeptide antibiotic, useful for meticillin resistant *Staphylococcus aureus* infections. As a time-dependent antibiotic, its efficacy is related to the time during which blood concentrations are above the minimum inhibitory concentration (MIC). The objective of the clinician is to maintain blood concentrations above a threshold. The use of this antibiotic is delicate, because of the need to use loading doses, a significant risk of accumulation during the treatment, and large inter-individual variability. A population pharmacokinetic analysis was carried out in order to create a model to predict the concentrations reached in patients depending on dosage administered. A nonparametric compartmental approach was chosen, using the NPAG algorithm, and 32 geriatric patients treated with teicoplanin. Three model structures were tested (1, 2, 3 compartments), and linear and non-linear relationships were

searched between pharmacokinetic parameters and physiological variables of the patients (age, weight...). The Akaike criterion (AIC) was used to determine the best model.

The best structural model was a two compartment model. The introduction of a non-linear transfert between the two compartments led to a great improvement of this criterion (AIC of 1589 *versus* 2124). A linear relation between the elimination constant and creatinine clearance also improved the model (AIC reduced by 166 points). Predictive performance of the best model was: bias of -0.22 mg/l, accuracy of 68.6 mg²/l², and correlation coefficient of 0.75 between the concentrations predicted by the model and the observed concentrations. Predictive performance was greatly improved after Bayesian estimation of individual parameters (bias: -0.98 mg/l, accuracy: 5.87 mg²/l², correlation coefficient: 0.98). Our results confirm the difficulty to predict the behavior of this drug in clinical practice: the non-linear pharmacokinetics amplifies the risk of accumulation related to the use of loading doses. Such model may be helpful in optimizing teicoplanine treatment in hospitalized patients.

3. Introduction

La teicoplanine est un antibiotique de la famille des glycopeptides, particulièrement utile dans le traitement des infections à staphylocoques dorés méticilline résistants. L'efficacité de cet antibiotique est temps dépendante (94) : la relation entre la vitesse de bactéricidie et la concentration en antibiotique montre une saturation de la vitesse atteinte pour des concentrations accessibles en pratique clinique (94). Cette vitesse maximale étant atteinte pour des concentrations relativement faibles, l'efficacité du traitement sur un germe ne dépendra alors que du temps durant lequel ces concentrations seront maintenues. L'indice pharmacodynamique le plus utilisé pour décrire l'action de cet antibiotique est donc le temps durant lequel les concentrations sanguines sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI), ou à un multiple de cette CMI ($T > CMI$) (95, 96).

Le clinicien cherche donc à maintenir, chez un patient traité par cet antibiotique, des concentrations sanguines supérieures à un seuil (usuellement entre 10 et 20 mg/l) (97).

La manipulation de cet antibiotique est délicate, en raison de la nécessité d'utiliser de fortes doses de charge pour atteindre rapidement une concentration efficace, d'un risque important d'accumulation durant le traitement en raison d'une demi-vie très prolongée (97, 98), et de la variabilité pharmacocinétique interindividuelle observée (98).

Une étude de pharmacocinétique de population a été entreprise dans le but de créer un modèle permettant de prédire les concentrations en teicoplanine atteintes chez les patients gériatriques, en fonction du régime posologique administré.

4. Patients et Méthode

a) Patients

Trente deux dossiers de patients gériatriques hospitalisés, traités par teicoplanine et ayant bénéficié d'un suivi thérapeutique, ont été retenus pour la construction du modèle pharmacocinétique. Deux cent quatorze prélèvements et dosages ont été effectués, soit 6,7 par patient en moyenne.

b) Données utilisées

Pour chaque patient, les informations disponibles sont de deux types : données anthropométriques et données sur la thérapeutique.

Les données anthropométriques disponibles sont : l'âge, le sexe, le poids, la taille, la créatininémie. L'évolution éventuelle du poids et de la créatininémie durant la thérapeutique est également connue. A partir de ces données sont calculées la surface corporelle, estimée par la formule de Dubois (99), et la clairance de la créatinine estimée par la formule de Jelliffe (100, 101).

Les informations disponibles concernant la thérapeutique sont : les doses administrées, la voie d'administration, les dates et heures de chaque administration, la durée des perfusions. De la même manière, les résultats de dosages sanguins sont connus, avec la date et l'heure de chaque prélèvement. S'agissant de l'analyse rétrospective de traitements de patients hospitalisés dans notre établissement, aucun plan de prélèvement prédéterminé n'a été utilisé. Le suivi usuel a comporté un à trois prélèvements au pic de concentration (prélèvement réalisé 30 minutes après la fin de la perfusion), et un nombre variable de prélèvements correspondant au minimum de concentration (concentration résiduelle, prélèvement réalisé quelques minutes avant la perfusion suivante), en fonction de la durée du traitement antibiotique. Ces prélèvements ont été planifiés tous les deux à trois jours en début de traitement, puis espacés à un par semaine lorsque le traitement est équilibré.

c) Méthode de dosage

Les dosages de teicoplanine ont été réalisés sur un automate TDX® Abbott, par une technique d'immunopolarisation de fluorescence, à l'hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon. Les réactifs utilisés sont fournis par Seradyn®. Cette technique présente les caractéristiques suivantes :

- justesse : recouvrement moyen de 94,81%
- précision : coefficient de variation entre 5,52% et 8,45% dans la gamme de mesure
- sensibilité : limite inférieure de détection de 1,7 µg/ml

Le contrôle de qualité utilisé autorise un écart maximal de 20 à 25% selon la gamme de concentration.

L'algorithme utilisé permet de pondérer les mesures de concentration par leur imprécision respective. La précision de la méthode de dosage étant variable selon la concentration mesurée, l'erreur associée aux mesures est représentée sous la forme d'un polynôme. Les coefficients du polynôme utilisé pour notre étude sont :

$$SD = 0.30752 + 0.024864 \times C + 0.000276 \times C^2$$

Avec SD : écart-type, C : concentration mesurée.

d) Pharmacocinétique

Cette analyse est basée sur une approche compartimentale non paramétrique, comportant une recherche du meilleur modèle structurel, une recherche de la meilleure paramétrisation (meilleure intégration des covariables dans le modèle). L'analyse a été réalisée en utilisant l'algorithme BigNPAG (Non Parametric Adaptive Grid), développé par le Laboratoire de Pharmacocinétique Appliquée (LAPK) de l'Université de Californie du Sud (USC) (102). Cet algorithme fait partie des méthodes en une étape, non paramétriques. Le calcul du meilleur jeu de paramètres se fait par recherche du maximum de vraisemblance, par itérations successives, chaque itération améliorant la vraisemblance (jusqu'à l'arrêt programmé de l'algorithme ou jusqu'à atteindre un critère de convergence lorsque la vraisemblance ne s'améliore plus entre deux itérations). Cet algorithme a déjà montré son intérêt dans plusieurs études pharmacocinétiques (103, 104). Ce même ensemble de logiciels est utilisé quotidiennement dans notre service pour l'adaptation des posologies d'antibiotiques.

Les calculs ont été effectués en considérant trois modèles structurels différents : un modèle monocompartimental (sans compartiment d'absorption), un modèle bicompartimental (sans compartiment d'absorption), et un modèle tricompartimental.

Plusieurs paramétrisations ont été testées :

- incorporation du poids corporel comme covariable explicative du volume de distribution : introduction d'une relation linéaire entre le volume du compartiment central et le poids corporel des patients, du type :

$$Vd = Vi + (Vs \times Poids)$$

Avec :

Vd : volume du compartiment central

Vi : paramètre d'ordonnée à l'origine

Vs : paramètre de pente

- décomposition de l'élimination de la teicoplanine en une élimination rénale liée à la clairance de la créatinine estimée, et une élimination non rénale, par la formule :

$$Kel = Ki + (Ks \times CCr)$$

Avec :

Kel : constante d'élimination

Ki : constante d'élimination non rénale (paramètre d'ordonnée à l'origine)

Ks : constante d'élimination rénale (paramètre de pente)

CCr : clairance de la créatinine estimée

Pour le modèle bicompartimental, une expression de type Michaelis-Menten pour la constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique a été testée, introduisant ainsi une non linéarité.

L'expression classique d'une fonction de Michaelis-Menten est la suivante :

$$\frac{Vm \times Concentration}{Km + Concentration}$$

Avec : Km et Vm, paramètres de Michaelis-Menten.

Une adaptation de cette relation a été réalisée pour en faciliter l'utilisation (expression en quantité et non en concentration). Cette relation prend alors la forme suivante :

$$Kcp = \frac{Vm \times Qc}{(Km \times Vd) + Qc}$$

Avec :

Kcp : constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique,

Km et Vm : paramètres de Michaelis-Menten,

Qc : quantité de teicoplanine dans le compartiment central.

Vd : volume du compartiment central

Le critère de jugement retenu pour le choix du meilleur modèle est le critère d'Akaike (AIC) (105). Ce critère est couramment utilisé dans ce type d'analyse. La formulation du critère d'Akaike est la suivante :

$$AIC = (2 \times k) - 2 \times \ln(L)$$

Avec : k : nombre de paramètres, L : vraisemblance.

Les capacités prédictives ont été mesurées par le biais (moyenne des écarts entre concentrations prédites et observées) et la précision (moyenne des carrés des écarts entre concentrations prédites et observées), comme recommandé par Sheiner et collaborateurs (106).

5. Résultats

Les caractéristiques anthropométriques de la population initiale sont présentées dans le tableau I. Le poids et l'âge des sujets sont relativement homogènes. En revanche, la clairance de la créatinine estimée est fortement variable : sa valeur est comprise entre 4 et 95 ml/min.

Tableau I : caractéristiques de la population

	Age (années)	Taille (cm)	Poids (Kg)	Clairance de la créatinine (ml/min)
Moyenne	82,41	163,89	58,77	46,22
Médiane	81,00	165,00	59,44	43,81
Min	71,00	149,99	32,40	4,35
Max	94,00	174,98	80,00	95,13
Ecart type	7,07	8,49	11,02	19,33

Les valeurs prises par le critère d'Akaike sont mentionnées dans le tableau II. La valeur minimale de ce critère est retrouvée avec le modèle 12, l'identifiant ainsi comme le modèle à privilégier.

Tableau II : Résultats de l'étude de pharmacocinétique de population

Modèle	Caractéristiques	Nombre de paramètres	AIC	Variation de l'AIC
1	1 compartiment	2	7295,8	0
2	1 compartiment, relation 1	2	7215	-80,8
3	1 compartiment, relation 2	3	6485,6	-810,2
4	1 compartiment, relations 1 et 2	3	6488,6	-807,2
5	2 compartiments	4	2978	-4317,8
6	2 compartiments, relation 1	4	2373,6	-4922,2
7	2 compartiments, relation 2	5	2123,8	-5172
8	2 compartiments, relations 1 et 2	5	6378	-917,8
9	3 compartiments	6	1862,2	-5433,6
10	2 compartiments, relations 2 et 3	6	6730,4	-565,4
11	2 compartiments, non linéaire	5	1755	-5540,8
12	2 compartiments, non linéaire, relation 2	6	1588,9	-5706,9

AIC : critère d'Akaike

Relation 1 : relation linéaire entre le poids corporel et le volume de distribution, sans ordonnée à l'origine

Relation 2 : relation linéaire entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine, avec ordonnée à l'origine

Relation 3 : relation linéaire entre le poids corporel et le volume de distribution, avec ordonnée à l'origine

Les capacités prédictives du meilleur modèle (bicompartimental, élimination reliée à la clairance de la créatinine, non linéarité au niveau du transfert inter-compartimental) sont présentées dans le tableau III. La première ligne du tableau décrit les capacités du modèle lorsque les valeurs moyennes des paramètres sont utilisées pour l'ensemble des patients, la seconde ligne rapporte les résultats après estimation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques individuels de chaque patient.

Tableau III : capacités prédictives du modèle 12

	Coefficient de corrélacion	Biais (mg/l)	Précision (mg²/l²)
à priori	0,75	-0,22	68,59
après estimation bayésienne	0,98	-0,98	5,87

Une représentation graphique des concentrations prédites par le modèle et des concentrations réellement observées est proposée dans la figure 1. Les paramètres individuels de chaque patient ont été utilisés pour cette représentation. Aucun point aberrant n'est relevé.

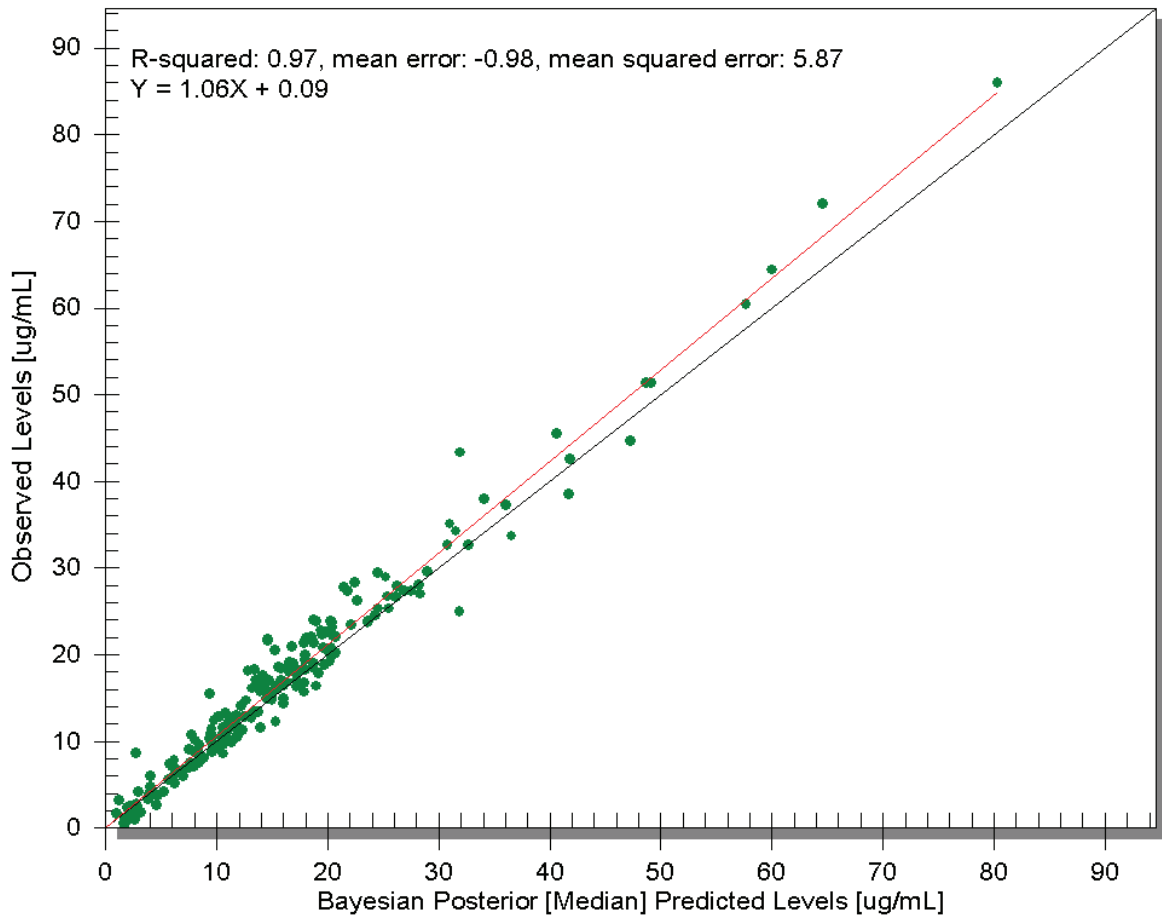


Figure 1 : concentrations prédites par le modèle 12 et concentrations observées

Le calcul des différences entre les concentrations prédites par le modèle et les concentrations réellement observées (résidus) montre une légère prédominance des différences négatives par rapport aux différences positives.

Le tableau IV rapporte les moyennes, médianes et écart-types des paramètres pharmacocinétiques pour le modèle 12.

Tableau IV : paramètres pharmacocinétiques du modèle 12

Paramètre	Moyenne	Médiane	Ecart type
Ki (h⁻¹)	0,08559	0,03741	0,10929
Ks (min.ml⁻¹.h⁻¹)	0,00203	0,00072	0,00313
Vm (h⁻¹)	1132,49	951,31	633,05
Km (mg.L⁻¹)	122,00	119,54	65,20
Vd (L)	9,2714	8,6565	6,7094
Kpc (h⁻¹)	0,13820	0,09232	0,14490

La clairance totale médiane, calculée en multipliant la constante d'élimination par le volume du compartiment central, est de 0,597 L/h, soit 9,95 ml/min. La demi-vie d'élimination, calculée par la relation $t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{K_{el}}$, est en moyenne de 26,7 heures, et présente une forte variabilité (coefficient de variation de 157%).

Une représentation graphique de la distribution des valeurs de volume du compartiment central et de la clairance d'élimination, illustrant la variabilité interindividuelle observée pour ces deux paramètres, est proposée dans la figure 2.

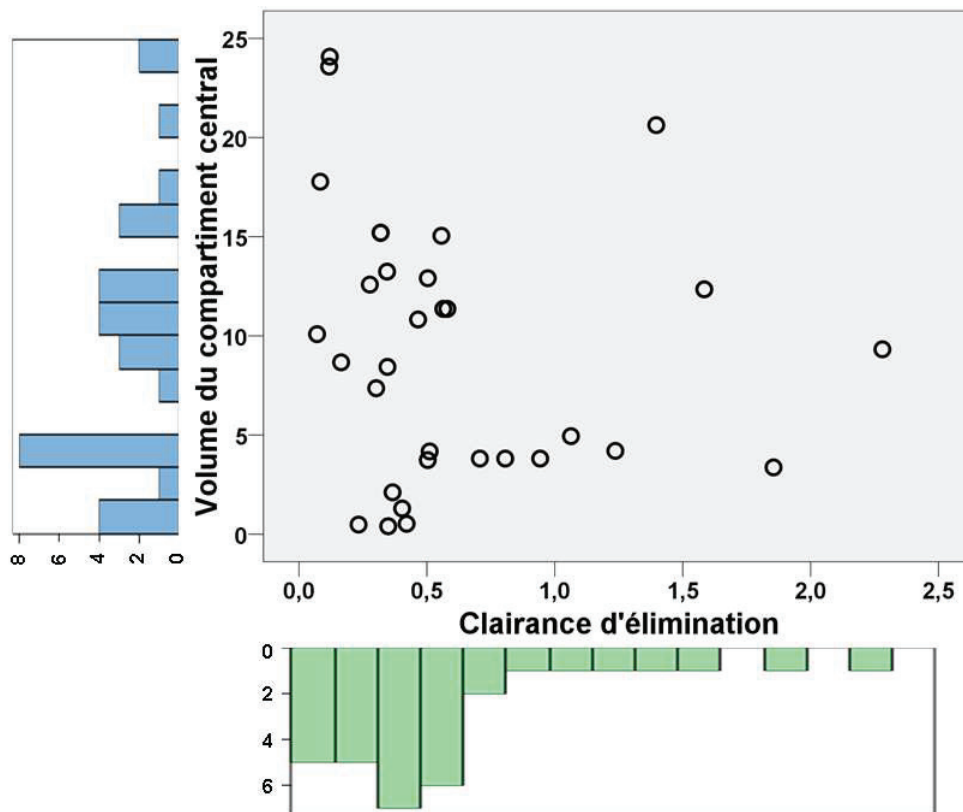


Figure 2 : distribution des valeurs de clairance d'élimination (L/h) et de volume du compartiment central (L)

6. Discussion

Les résultats montrent que le meilleur modèle structurel comporte deux compartiments. L'introduction d'une non-linéarité au niveau de la constante de transfert entre les deux compartiments permet une forte amélioration du critère d'Akaike (AIC de 1589 *versus* 2124). Une relation linéaire entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine permet également d'améliorer le modèle (réduction de 166 points de l'AIC).

Le modèle ainsi constitué possède de très bonnes capacités prédictives : biais de -0,22 mg/l, précision de 68,6 mg²/l², et coefficient de corrélation de 0,75 entre les concentrations prédites par le modèle et les concentrations observées. Ces capacités sont largement améliorées après estimation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques individuels (biais : -0,98 mg/l, précision : 5,87 mg²/l², coefficient de corrélation : 0,98). La validation externe de ce modèle reste à entreprendre.

L'utilisation d'un troisième compartiment, suggérée par certains auteurs (107, 108), bien qu'augmentant la complexité du modèle, permet une réduction significative du critère d'Akaike. Ainsi, entre le modèle 5 et le modèle 9, cette réduction est de plus de 1100 points. Toutefois, à complexité identique (même nombre de paramètres dans le modèle), l'ajout d'une relation non-linéaire au niveau du transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique est plus satisfaisante.

Il aurait été souhaitable de pouvoir tester l'intégration d'autres covariables dans le modèle : en particulier, l'influence du statut nutritionnel (très variable chez le sujet âgé), de l'albuminémie (la teicoplanine se fixant de manière marquée à cette protéine (97)), ou du nombre de leucocytes (98). Ces informations n'étant pas disponibles pour certains des dossiers sélectionnés, cette recherche n'a pas été effectuée.

Les logiciels actuellement disponibles pour le suivi thérapeutique ne sont toutefois pas en mesure de gérer les modèles non linéaires ou d'une complexité structurelle importante (trois compartiments ou plus). En considérant ces limites, le modèle le plus performant qui demeure utilisable en pratique clinique est le modèle 7 (modèle à deux compartiments, possédant une relation linéaire entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine). Les capacités prédictives d'un tel modèle demeurent satisfaisantes : biais de 0,58 mg/l, précision de 10,6 mg²/l² et coefficient de corrélation de 0,93 (résultats non présentés), après estimation bayésienne des paramètres individuels.

La valeur de la clairance totale calculée dans notre étude est comparable à celles retrouvées dans la littérature. Nous déterminons une clairance de 0,597 L/h, soit 10,16 ml/h/kg. Cette valeur est très voisine de celle de 11 ml/h/kg proposée par Wilson (109). De même pour la demi-vie d'élimination : notre valeur moyenne de 26,7 heures est peu différente de celle proposée par Lortholary et collaborateurs (98). La variabilité de la demi-vie, exprimée par l'intermédiaire du coefficient de variation, est très importante (157%), reflétant les fortes différences observées en clinique en terme de capacités d'élimination de cet antibiotique, et les risques d'inefficacité (sous dosage) ou d'accumulation (surdosage) en l'absence de suivi des concentrations.

Enfin, l'essentiel de l'information nécessaire à la construction des modèles étant apporté par les mesures de concentrations sanguines, il est important que ces mesures soient aussi justes que possible. La méthode de dosage utilisée dans notre établissement (immunopolarisation de fluorescence) n'est pas la méthode de référence (Chromatographie Liquide Haute Performance (97)), mais présente l'avantage d'une mise en œuvre relativement aisée pour une performance satisfaisante.

7. Conclusion

Nos résultats confirment le comportement difficilement prévisible de la teicoplanine en thérapeutique : présence d'une non-linéarité dans la pharmacocinétique du médicament amplifiant le risque d'accumulation liée à l'utilisation de doses de charge et rendant difficile la prédiction empirique des concentrations sanguines par le prescripteur. L'atteinte précoce et le maintien de concentrations sanguines efficaces sont pourtant particulièrement souhaitables afin d'optimiser les chances de guérison, en particulier dans le cas d'un traitement anti-infectieux.

L'apport d'un modèle pharmacocinétique, permettant de rationaliser la thérapeutique, est important dans ce contexte. Le modèle non-linéaire proposé dans cette étude semble parfaitement capable de décrire la pharmacocinétique de la teicoplanine. Toutefois, l'utilisation d'un tel modèle est actuellement difficile en pratique clinique, en raison de l'absence de logiciel adapté. Les modèles linéaires bicompartimentaux également testés dans cette étude, sont aisément utilisables en routine clinique et demeurent tout à fait satisfaisants.

D'une manière générale, l'intérêt du suivi thérapeutique des concentrations en antibiotiques n'est plus à démontrer (110) : une réduction de la toxicité, de la mortalité, de la durée de traitement, de la durée de séjour, et une efficacité supérieure ont ainsi été retrouvées lorsqu'un suivi est réalisé pour les traitements par aminosides et vancomycine par exemple (64, 111, 112). Un même intérêt est retrouvé pour certains immunosuppresseurs (113).

E. Application n°3 : création d'un modèle pharmacocinétique pharmacodynamique de la diffusion osseuse des glycopeptides

Teicoplanin osteitis therapy in the elderly: enough secure?

L. Bourguignon¹, M.A. Confesson², G. Carret¹, P. Maire¹

¹UMR CNRS 5558 - Hospices Civils Lyon

²Infection Control Unit, Hôpital de Mâcon

6th European Congress of Chemotherapy and Infection (2004)

24ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (2004)

1. Introduction

L'utilisation de doses insuffisamment élevées de glycopeptides, et donc ne permettant pas l'atteinte et le maintien de concentrations efficaces, est responsable de l'apparition de souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (souches GISA), laissant peu de solutions thérapeutiques (114, 115).

D'autre part, chez le sujet âgé, en raison de l'élimination rénale importante de ces médicaments, et de la fréquence des insuffisances rénales dans cette population, le risque d'accumulation est important s'il est nécessaire d'administrer de fortes doses de glycopeptides. Cette accumulation peut conduire à une augmentation des concentrations sanguines, et à un risque de toxicité.

Le vieillissement rénal différentiel, tel que décrit par Lindeman (116, 117), rend difficile la prédiction a priori des capacités d'élimination d'un patient âgé. L'administration d'un schéma thérapeutique unique, même adapté aux patients gériatriques, est peu susceptible d'assurer l'efficacité et l'absence de risque de toxicité.

Enfin, lorsque les glycopeptides sont administrés dans le but de traiter une ostéite, l'absence de possibilité de mesures de concentration dans un tel tissu en pratique clinique ne permet pas le contrôle de l'atteinte de concentrations efficaces.

L'objectif de cette étude est de construire un modèle de diffusion osseuse de la teicoplanine afin de déterminer si les posologies administrées chez les sujets âgés permettent l'atteinte et le maintien de concentrations efficaces dans l'os.

2. Matériel et Méthode

Les dossiers cliniques de 21 patients gériatriques hospitalisés, traités par teicoplanine durant au minimum cinq jours pour une infection sévère, et pour lesquels un suivi thérapeutique des concentrations avait été réalisé, ont été considérés.

Pour tous ces patients, l'objectif du clinicien en terme de concentration résiduelle sanguine cible était de 15 mg/L.

Les informations recueillies concernaient :

- les caractéristiques des patients : sexe, âge, taille, poids, créatininémie,
- les éléments bactériologiques disponibles : site de l'infection lorsqu'il était connu, identification de la bactérie responsable de l'infection
- la thérapeutique antibiotique : doses administrées, date et durée des perfusions, date et valeur des mesures de concentrations sanguines.

S'agissant d'une étude rétrospective basée sur les examens réalisés lors de la prise en charge habituelle des patients, et conformément à la réglementation française actuelle, le consentement des patients n'était pas requis pour cette étude.

Un modèle pharmacocinétique bicompartimental et un contrôleur bayésien gaussien (USC*Pack, LAPK, USC) ont été utilisés pour déterminer les paramètres pharmacocinétiques individuels de chaque patient. Dans une seconde étape, les concentrations sanguines atteintes durant toute la durée de l'antibiothérapie ont été calculées, avec un pas de calcul de 6 minutes.

Un modèle de diffusion osseuse a été construit dans MATLAB (The Mathworks, Natick, USA) à l'aide des coefficients de diffusion établi par Azzam Saleh Mghir et al (118) par autohistoradiographie avec de la teicoplanine marquée. Ce modèle identifie deux parties distinctes dans le tissu osseux : l'os cortical et le périoste. Les concentrations atteintes dans ces deux tissus ont été estimées avec le même pas de temps. La dynamique temporelle de la diffusion osseuse n'a pas été intégrée : une hypothèse de simultanéité des variations des concentrations entre le sang et les compartiments osseux a été posée (application des coefficients de diffusion aux concentrations sanguines).

Un modèle pharmacodynamique simple a été utilisé. S'agissant d'un antibiotique considéré comme temps-dépendant, nous avons fait le choix d'utiliser l'index pharmacodynamique $T > CMI$, qui correspond au temps durant lequel les concentrations dans le tissu considéré se sont maintenu au delà de la valeur de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI). Deux valeurs de CMI ont été considérées : 2 mg/L et 4 mg/L, qui correspondent à deux situations cliniques différentes (zone de sensibilité normale pour la CMI fixée à 2 mg/L, et limite de sensibilité pour la CMI fixée à 4 mg/L).

Ce temps passé au dessus de la CMI a été rapporté à la durée de l'antibiothérapie, et exprimé sous la forme d'un pourcentage.

3. Résultats

Les caractéristiques de la population étudiée sont rapportées dans le tableau I. Un *Staphylococcus aureus* a été retrouvé chez 33% des patients de l'étude. Le nombre de femmes était de 12, *versus* 9 hommes.

Tableau I : caractéristiques de la population

	Age (ans)	Poids (kg)	Créatininémie (μmol/l)	Clairance de la créatinine (ml/min)
Moyenne	82,4	58,8	113,0	47,2
Ecart-type	6,8	9,0	75,7	20,0

Les durées de traitement et posologies moyennes journalières, ainsi que la dose totale de teicoplanine utilisée sont mentionnées dans le tableau II.

Tableau II : caractéristiques des traitements antibiotiques administrés

	Durée de traitement (jours)	Dose totale de teicoplanine (mg)	Dose moyenne journalière (mg/jour)
Moyenne	28,6	8078,6	299,8
Ecart-type	17,7	5359,8	103,2

Une représentation graphique du temps passé au-delà de la CMI dans le plasma, l'os cortical et le périoste, et pour les deux valeurs de CMI est proposée dans la figure 1.

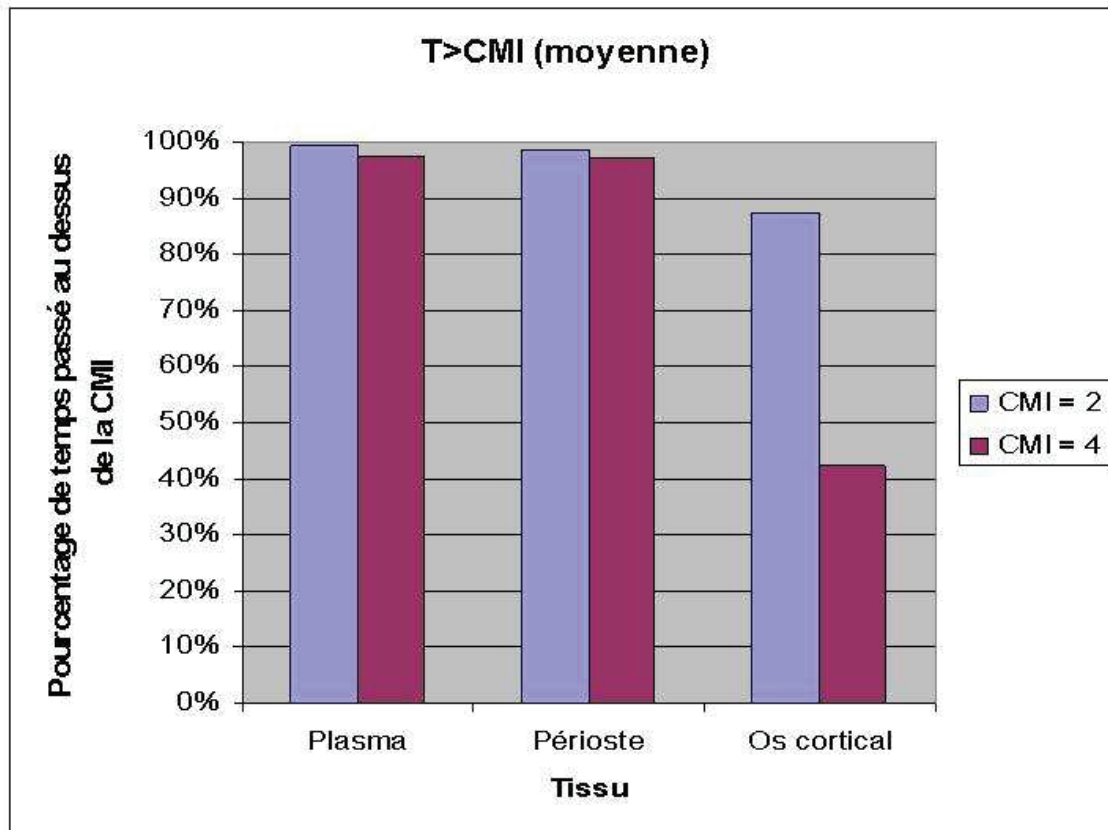


Figure 1 : temps passé au-delà de la CMI (moyenne pour l'ensemble des patients, exprimée en pourcentage du temps de traitement).

4. Discussion

Notre étude montre que pour ces 21 patients, la concentration simulée atteinte dans l'os cortical est supérieure à la CMI durant 87.5% du temps lorsque la CMI est de 2 mg/L. Ce chiffre tombe à 42.3% dès que la CMI atteint 4 mg/L. La diffusion de l'antibiotique est plus importante dans le périoste ce qui permet de conserver une concentration supérieure à la CMI durant 98.7% et 97.2% du temps pour une CMI à 2 et 4 respectivement.

En considérant ce même indice pharmacodynamique au niveau du plasma, nous constatons que la valeur prise par cet indice reflète bien celle atteinte au niveau du périoste et de l'os cortical pour une CMI de 2 mg/L. Ce n'est plus le cas lorsque la CMI est plus élevée. Or, comme nous le mentionnions en introduction, la mesure de la concentration dans l'os n'est pas réalisable en routine clinique. L'utilisation d'une concentration sanguine cible est usuellement pratiquée. Nous montrons que cette concentration sanguine, même utilisée au travers d'un indice pharmacodynamique comme T>CMI, ne reflète pas correctement la situation dans l'os cortical dès lors que la CMI augmente. Sur les 21 patients âgés inclus dans l'étude, les simulations montrent que des concentrations suffisamment efficaces dans l'os cortical n'auraient pas pu être

atteintes systématiquement sans augmenter le risque d'accumulation. Ce phénomène d'accumulation a par ailleurs été observé chez trois des 21 patients étudiés.

Notre étude présente quelques limites méthodologiques qu'il convient d'expliquer. Tout d'abord, l'échantillon de patients utilisé est restreint, et peu homogène en terme d'atteinte infectieuse : ont été considérés tous les patients quelque soit le germe identifié et la localisation de l'infection. Les concentrations osseuses n'ayant été qu'estimées, et les concentrations sanguines cibles usuelles étant identiques quelque soit la nature de l'infection, ce point est peu susceptible d'altérer la validité de nos résultats.

Ensuite, le modèle de diffusion utilisé n'a pas été formellement validé, et présente initialement un caractère statique : les concentrations mesurées dans les différents tissus, ayant servi au calcul des coefficients de diffusion, ont été mesurées au même temps : nous ne disposons donc pas d'information sur la vitesse des processus de diffusion.

Enfin, si les données issues de l'analyse historadiographique nous informent sur la quantité de radioactivité par unité de volume et nous permettent de calculer une concentration, l'architecture particulière du tissu osseux rend son interprétation difficile. Il aurait été nécessaire d'exclure de ce volume la part non diffusible à l'antibiotique de l'os, pour obtenir la concentration réellement atteinte par l'antibiotique. D'autre part, l'application des données obtenues *in vitro* (telle que la CMI) à l'effet d'un médicament dans un tissu particulier demeure discutable.

5. Conclusion

Cette étude, bien que présentant des limites méthodologiques importantes, nous permet de montrer que l'atteinte de concentrations sanguines jugées efficaces ne permet pas d'assurer que la diffusion dans les différentes parties du tissu osseux sera suffisante pour garantir l'efficacité. D'autre part, chez des sujets âgés fréquemment atteints d'insuffisance rénale, la recherche de concentrations sanguines plus élevées expose au risque d'accumulation. Ceci justifie le recours systématique et précoce aux méthodes d'individualisation bayésienne des posologies, pour permettre l'optimisation de l'efficacité du traitement et réduire le risque d'émergence de souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides.

Une confirmation de ces résultats en utilisant un modèle dynamique reste à entreprendre.

F. Conclusion de la 2^{ème} partie : description de la variabilité par la modélisation PK-PD

Nous montrons dans cette seconde partie de notre travail que la variabilité explicitée dans la première partie de cette thèse peut être décrite et quantifiée par les méthodes de modélisation, de manière satisfaisante.

En effet, les modèles mathématiques utilisés permettent de rendre compte de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques entre les patients ayant servis à les construire. Cette variabilité est décrite par l'intermédiaire des principaux moments statistiques des distributions dans le cas d'une approche paramétrique, et par les valeurs des jeux de paramètres dans le cas d'une approche non paramétrique.

Cette modélisation partage toutefois les limites inhérentes aux travaux sur des échantillons de patients : représentativité de l'échantillon, inférence des résultats à une population différente, etc. (119).

D'autre part, nos travaux reposent essentiellement sur des données collectées dans le contexte de notre pratique clinique : de ce fait, la quantité d'information disponible est limitée : nombre de patients, et surtout accessibilité des mesures (limitées pour des raisons techniques, économiques, et éthiques). Ce travail sur « données pauvres » nécessite l'utilisation de techniques particulières (120-122). Notre approche non paramétrique, dont l'intérêt conceptuel et mathématique a déjà été décrit par ailleurs (65), est largement reconnue dans la littérature (104, 123, 124).

A partir de cette approche descriptive, il est possible de chercher à prédire la réponse d'un patient précis : ceci passe par l'utilisation d'un contrôleur, qui permettra de déterminer le schéma posologique maximisant la probabilité d'observer la concentration ou l'effet cible (66, 67, 125).

En dehors de cette application clinique des modèles, une large utilisation en est faite lors des essais précédant la commercialisation d'un nouveau médicament (126-129).

Cette approche par modélisation et simulation est proposée pour optimiser tout ou partie des étapes d'un essai clinique (130).

Enfin, un développement vers l'évaluation ou la mise au point de stratégies thérapeutique peut être proposé, par l'intermédiaire des techniques de simulations (131). Une telle application sera décrite dans la troisième partie de cette étude.

G. Travaux publiés

1. Articles

Pharmacocinétique de la teicoplanine chez le sujet âgé: construction d'un modèle pour le suivi thérapeutique. *Pharmacokinetics of teicoplanin in the elderly: construction of a model for therapeutic drug monitoring*

Bourguignon L, Goutelle S, Bouniot P, Guillermet A, Burdin de Saint Martin J, Maire P, et al.

J Pharm Clin, 2008. 27(3): p. 189-94.

Population modeling and Monte Carlo simulation study of the pharmacokinetics and antituberculosis pharmacodynamics of rifampin in lungs.

Goutelle S, Bourguignon L, Maire PH, Van Guilder M, Conte JE Jr, Jelliffe RW.

Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jul;53(7):2974-81

The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling.

S. Goutelle, M. Maurin, F. Rougier, X. Barbaut, L. Bourguignon, M. Ducher, P. Maire.

Fund Clin Pharmacol, 2008; 22(6):633-648.

2. Communications

Bourguignon L, Ducher M, Maire P **Pharmacocinétique de la teicoplanine chez le sujet âgé : construction d'un modèle pour le suivi thérapeutique.** XIIème congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, Saint-Malo, 5-6 février 2008

Bourguignon L, Machon J, Ranchon F, Chollet F, Maire P. **Pharmacocinétique de population : création d'une nouvelle population gériatrique pour la vancomycine.** 21èmes Journées Nationales d'Information des Pharmaciens Hospitaliers, Lyon, 2005.

L. Bourguignon, M.A. Confesson, G. Carret, P. Maire. **Teicoplanin osteitis therapy in the elderly: secure enough?** 6th European Congress of Chemotherapy and Infection,

Paris, 2004. 24ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie anti-infectieuse, Paris, 2004

Bouniot P, Bourguignon L, Burdin J, Gerard C, Maire P. **Modélisation pharmacocinétique des antivitamines K sous Matlab. Exemple de la Fluidione.** Hopipharm, Bordeaux, 2008

Goutelle S, Bourguignon L, Maire PH, Van Guilder M, Jelliffe RW, Conte Jr JE. **A population pharmacokinetic study of plasma and intrapulmonary concentrations of rifampin.** Population Approach Group in Europe, 17th meeting, Marseille, 18-20 June 2008

Goutelle S, Bourguignon L, Maire PH, Van Guilder M, Jelliffe RW, Conte Jr JE. **Influence of rifampin pharmacokinetic variability on antibacterial effect and prevention of resistance in pulmonary tuberculosis: a simulation study.** Population Approach Group in Europe, 17th meeting, Marseille, 18-20 June 2008

Pascal Bouniot, Cécile Gérard, Sylvain Goutelle, Laurent Bourguignon, Julie Burdin, Michel Ducher, Pascal Maire. **Contribution of vancomycin therapeutic drug monitoring by a bayesian approach in a geriatric hospital.** ESCP Dubrovnic 2008

Pascal Bouniot, Sylvain Goutelle, Laurent Bourguignon, Julie Burdin, Cécile Gérard, Delphine Carli, David Matanza, Michel Ducher, Pascal Maire. **Non Parametric PK/PD Modeling of fluindione in geriatrics patients.** ESCP Dubrovnic 2008

P. Bouniot, S. Goutelle, L. Bourguignon, D. Carli, D. Matanza, P. Maire. **Création d'un modèle pharmacocinétique de population d'amikacine à modèles multiples pour le suivi thérapeutique en gériatrie.** 28ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 4-5 décembre 2008

Partie 3 : Application à l'évaluation de stratégies thérapeutiques

A. Introduction

Dans les deux premières parties de cette présentation, nous avons cherché à évaluer l'impact potentiel de la variabilité intra et interindividuelle sur la prise en charge anti-infectieuse des patients, et les moyens de décrire puis utiliser cette variabilité.

Nos résultats démontrent que cette variabilité existe, semble quantitativement importante, et peut être décrite par l'intermédiaire de modèles mathématiques.

La troisième partie de cette étude va s'attacher à déterminer si les stratégies thérapeutiques actuelles permettent d'assurer l'efficacité et la non-toxicité chez l'ensemble des patients malgré cette variabilité. Des techniques de modélisation et simulation seront utilisées pour cela, et l'utilité et l'applicabilité de ces méthodes seront également discutées.

Dans les recommandations actuelles d'utilisation des antibiotiques, plusieurs situations peuvent être rencontrées :

1. une dose identique pour tous les patients, sans ajustement préalable : cas de la norfloxacine et de la moxifloxacine, par exemple (132),
2. une dose ajustée en fonction du poids corporel (dose en mg par kg de poids) : cas de la fosfomycine par exemple (132),
3. une dose ou un intervalle de prise ajusté en fonction de la clairance de la créatinine : cas des aminosides par exemple (132).

Les situations 2 et 3 peuvent se cumuler.

Ces stratégies font implicitement l'hypothèse que la variabilité est sans importance clinique (situation 1), ou bien que l'ajustement de la posologie sur un descripteur clinique ou biologique permet de maîtriser cette variabilité. Ainsi une proposition de dose en mg/kg laisse entendre que la prise en compte du poids dans le calcul de la dose permet d'assurer l'efficacité du traitement. Nous testerons la validité de ces hypothèses dans la partie suivante.

Trois applications seront successivement développées :

- une étude de l'homogénéité de la pharmacocinétique de l'amikacine dans la population adulte, et des conséquences attendues pour la prise en charge thérapeutique des patients. Cette étude a fait l'objet d'une **communication orale lors du congrès « 27e Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse » (RICAI) 2007 Paris, ainsi que d'une publication dans la revue Thérapie,**
- une comparaison de trois stratégies thérapeutiques pour la gentamicine chez le sujet âgé, prenant en compte de manière partielle la variabilité interindividuelle par l'intermédiaire de covariables. Cette étude est **sous presse dans la revue Fundamental & Clinical Pharmacology,**
- un développement hors champ de l'infectiologie : l'analyse de l'intérêt d'une adaptation des posologies de buflomédil à la fonction rénale, telle que proposée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé (AFSSaPS) (133), en terme de réduction du risque toxique. Ce travail a fait l'objet d'une **communication affichée et d'une communication orale lors du congrès « 4èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital », Reims, 2009.**

B. Application n°4 : quantification de la variabilité pharmacocinétique de l'amikacine dans la population adulte, et conséquences thérapeutiques potentielles

PHARMACOCINETIQUE DE L'AMIKACINE CHEZ L'ADULTE : UNE HETEROGENEITE QUI REMET EN CAUSE LE CALCUL DE LA DOSE BASE SUR LE POIDS

Amikacin pharmacokinetics in adults: a variability that question the dose calculation based on weight

Auteurs : Laurent Bourguignon ^{1,2,3}, Sylvain Goutelle ^{1,2,3}, Cécile Gérard ³, Anne Guillermet ³, Julie Burdin de Saint Martin ³, Pascal Maire ^{1,2,3}, Michel Ducher ^{2,3}

(1) : Université de Lyon, Lyon, F-69003, France ; université Lyon 1, Lyon, F-69003, France ; Ecole Doctorale E2M2 "Evolution, Ecosystèmes, Microbiologie, Modélisation", UMR 5558, "Biométrie et Biologie Evolutive", Bat. G. Mendel 43 bd du 11 novembre 1918 F-69622 Villeurbanne Cedex, France.

(2) : Hospices Civils de Lyon, Hôpital Antoine Charial, Service Pharmacie, 69340 Francheville. France.

(3) : ADCAPT, Hôpital Antoine Charial, Service Pharmacie, 69340 Francheville. France.

Thérapie 2009 Janvier-Février; 64 (1): 47-53.

1. Résumé

L'utilisation de l'amikacine est délicate en raison de sa toxicité et de sa variabilité pharmacocinétique. Cette variabilité est pratiquement ignorée chez l'adulte puisque seul le poids est utilisé dans le calcul de la dose à administrer.

Notre objectif est de tester si la pharmacocinétique de l'amikacine peut être considérée comme homogène, et si le mode de calcul de la dose en fonction du poids est adapté.

A partir d'une cohorte de 580 patients, cinq groupes homogènes de patients ont été créés par partitionnement de données. Une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée dans chaque groupe. La population adulte n'est pas homogène au niveau pharmacocinétique. Les doses nécessaires pour atteindre une concentration maximale de 60 mg/l sont fortement différentes (585 à 1507 mg).

L'utilisation exclusive du poids pour calculer la dose à administrer est inappropriée dans 80 % des cas, montrant les limites des formules de calcul des doses d'aminosides.

Mots clés : amikacine, calcul de dose, pharmacocinétique

2. Abstract

The use of amikacin is difficult because of its toxicity and its pharmacokinetic variability. This variability is almost ignored in adult standard dosage regimens since only the weight is used in the dose calculation.

Our objective is to test if the pharmacokinetic of amikacin can be regarded as homogenous, and if the method for calculating the dose according to patients' weight is appropriate.

From a cohort of 580 patients, five groups of patients were created by statistical data partitioning. A population pharmacokinetic analysis was performed in each group. The adult population is not homogeneous in term of pharmacokinetics. The doses required to achieve a maximum concentration of 60 mg/l are strongly different (585 to 1507 mg) between groups.

The exclusive use of the weight to calculate the dose of amikacine appears inappropriate for 80 % of the patients, showing the limits of the formulae for calculating doses of aminoglycosides.

Keywords: amikacin, drug dosage calculations, pharmacokinetics

3. Introduction

L'amikacine est un antibiotique appartenant à la famille des aminosides, classe majeure d'antibiotiques dans l'arsenal thérapeutique actuel. Ces antibiotiques à large spectre possèdent un intérêt particulier dans le traitement des infections provoquées par des bacilles gram négatif. Cette famille souffre toutefois d'une certaine difficulté de manipulation, en raison de sa toxicité potentielle importante. Cette toxicité se manifeste principalement par des atteintes rénales touchant le tubule contourné proximal (57). Une ototoxicité est également décrite : atteinte vestibulaire et réversible, puis cochléaire

irréversible (diminution de l'acuité auditive définitive) (57). Cette toxicité peut apparaître en cours de traitement, ou bien à l'arrêt de celui-ci, ou même plusieurs mois après. Elle est majorée chez les personnes âgées, les patients insuffisants rénaux, et en cas d'association avec un autre traitement ototoxique. Ces deux toxicités semblent sous la dépendance d'un mécanisme saturable, et donc davantage corrélées aux concentrations résiduelles qu'aux concentrations maximales observées (57). En revanche, les aminosides, en temps qu'antibiotiques concentration-dépendants, ont une efficacité bien corrélée avec les concentrations sanguines atteintes au pic de concentration (134). Cette concentration maximale est d'ailleurs utilisée pour construire le principal indice pharmacodynamique de cette classe d'antibiotiques, le quotient inhibiteur (rapport entre la concentration maximale et la concentration minimale inhibitrice pour le germe considéré). Il est donc possible de dire que l'efficacité dépend de la concentration maximale, donc de la dose unitaire administrée (à intervalle de prise constant), alors que la toxicité dépend de l'exposition à l'aminoside, et donc de l'intervalle de prise (pour une dose unitaire constante).

D'autre part, la grande variabilité interindividuelle des concentrations sanguines observée lors de l'utilisation de ces antibiotiques contribue également à rendre délicat l'usage des aminosides (57, 135). Certains facteurs physiologiques ou pathologiques peuvent modifier la pharmacocinétique de l'amikacine. Ainsi, la fonction rénale permet d'expliquer une part de la variabilité de l'élimination des aminosides. Pour l'amikacine, la créatininémie permet d'expliquer 46% de la variabilité de la demi-vie (136). Une large part de la variabilité de l'élimination reste toutefois non expliquée par la créatininémie. L'âge semble également intervenir dans le phénomène d'élimination des aminosides, probablement en raison de la décroissance (statistique) de la fonction rénale avec l'âge. La fièvre, en raison de ses répercussions sur la fréquence cardiaque et sur le débit cardiaque, peut augmenter la filtration glomérulaire et l'élimination des aminosides (137). L'obésité peut augmenter le volume de distribution des aminosides, car ceux-ci possèdent une légère diffusion dans les tissus adipeux (20, 138). Le sexe peut également être considéré comme un facteur de variabilité, car un lien a été rapporté entre le sexe et la constante d'élimination de la gentamicine (57).

Cette variabilité est pratiquement ignorée dans les posologies standards de l'adulte normoréal, puisque seul le poids des patients est pris en compte dans le calcul de la dose à administrer (posologie usuelle de 15 mg/kg par jour) dans le Résumé Caractéristiques Produit (RCP). L'hypothèse sous-jacente à cette mention est que la prise en compte du poids dans le calcul de la dose à administrer chez les patients adultes permet d'assurer à elle seule l'efficacité du traitement, en contrôlant la variabilité pharmacocinétique de l'amikacine.

L'objectif de cette étude est, en explorant la pharmacocinétique de l'amikacine, de tester si la population adulte peut être considérée comme homogène d'un point de vue pharmacocinétique, et si la prise en compte exclusive du poids dans le calcul de la dose d'amikacine est toujours justifiée.

4. Patients et Méthode

Les données sont issues d'une banque de données comportant 634 patients adultes traités par amikacine. Il s'agit d'une banque multicentrique : sept centres français ont participé à l'inclusion des patients. Les patients de cette banque ont été atteints d'un sepsis, et ont été traités par amikacine par voie intraveineuse (139). Sur ces 634 patients, 54 ont été exclus en raison de données incomplètes, ne permettant pas la suite de l'analyse.

Pour chaque patient, les données disponibles sont anthropométriques (âge, sexe, poids, taille, créatininémie) et thérapeutiques avec les doses d'amikacine administrées, le mode d'administration, les dates et heures de chaque administration, la durée de la perfusion. L'évolution du poids et de la créatininémie pendant le traitement est également connue. A partir de ces données, la surface corporelle a été estimée par la formule de Dubois et Dubois (140) et la clairance de la créatinine a été estimée par la formule de Jelliffe et Jelliffe pour créatininémie instable (100, 101).

Partitionnement de données :

Sur cette banque de 580 patients traités par amikacine, nous avons réalisé une séparation en sous groupes (clusters). Cette séparation a été faite en utilisant une méthode statistique multivariée de partitionnement de données (ou *clustering*), dont le but est de créer des groupes de sujets aussi homogènes que possible au sein d'un même groupe, et aussi différents que possible entre les groupes, au niveau des variables suivantes : âge, sexe, poids, taille, et clairance de la créatinine. Le logiciel STATISTICA version 6 (Statsoft, Tulsa, Etats-Unis) a été utilisé pour le partitionnement, avec un algorithme de *k-means partitional hard clustering* : celui-ci utilise une analyse de variance (ANOVA) dans le but de minimiser la variabilité intra-cluster et de maximiser la variabilité inter-cluster (141). Le nombre de sous-groupes a été fixé à cinq, ce nombre étant un compromis permettant d'obtenir une séparation assez fine des données, sans produire des clusters de taille trop restreinte pour les étapes ultérieures. Nous avons effectué une limitation sur la taille des clusters obtenus après le partitionnement, afin de réduire les temps de calculs des étapes de pharmacocinétique de population. Les clusters de taille supérieure à 100 patients ont été restreints, en sélectionnant par randomisation 100 patients dans ces clusters, et en écartant les autres. Cette méthode a été appliquée pour deux groupes (groupes 2 et 5).

Modélisation pharmacocinétique :

Une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée dans chacun des groupes de patients. Le but de cette étude était de déterminer le meilleur modèle structurel et la meilleure paramétrisation (meilleure intégration des covariables physiologiques dans le modèle) pour chaque groupe.

Nous avons utilisé l'algorithme BigNPAG (Non Parametric Adaptive Grid), développé par le Laboratoire de Pharmacocinétique Appliquée (LAPK) de l'Université de Californie du Sud (USC) (102, 104). Le calcul du meilleur jeu de paramètres se fait de façon itérative par recherche du maximum de vraisemblance. Pour chaque groupe de patients, deux modèles structuraux ont été testés : un monocompartimental et un bicompartimental.

De plus, pour chacun de ces deux modèles, plusieurs paramétrisations ont été testées :

- incorporation du poids corporel comme covariable explicative du volume de distribution : introduction d'une relation linéaire entre le volume de distribution du compartiment central et le poids corporel des patients, du type :

$$Vd = Vs \times Poids$$

Avec Vs : pente de la relation entre le volume de distribution du compartiment central et le poids corporel.

- décomposition de l'élimination de l'amikacine en une élimination rénale liée à la clairance de la créatinine estimée, et une élimination non rénale, par la formule :

$$Kel = Knr + Kr \times CCr$$

Avec Kel : constante d'élimination,

Knr : constante d'élimination non rénale (ordonnée à l'origine),

Kr : constante d'élimination rénale (pente),

CCr : clairance de la créatinine estimée selon la formule de Jelliffe et Jelliffe.

L'incorporation des covariables a été faite de manière séquentielle : introduction du poids seul, introduction de la clairance seule, puis incorporation des deux covariables simultanément. Ainsi, huit modèles différents ont été testés pour chaque sous-groupe.

Afin de pouvoir pondérer chaque mesure de concentration par son incertitude, il est nécessaire de connaître la variabilité de la méthode de dosage aux différentes concentrations mesurées. Nous avons choisi une représentation sous la forme d'un polynôme, dont l'équation, déterminée en utilisant le logiciel USC*PACK, est la suivante :

$$SD = 0.040987 + (0.0021181 \times Y) + (0.000087 \times Y^2) + (0.00004 \times Y^3)$$

Avec Y : concentration mesurée, SD : écart-type des concentrations mesurées

Pour chaque modèle, nous avons calculé la valeur de la fonction objectif (log vraisemblance), le critère d'Akaike (AIC) (105), et la distribution des valeurs des paramètres dans la population. Les capacités prédictives ont été évaluées par le biais (erreur moyenne) et la précision (moyenne des erreurs au carré), comme recommandé par Sheiner et Beal (106). Le coefficient de corrélation entre les concentrations prédites et les concentrations observées a également été calculé. Le choix du modèle le plus satisfaisant a été fait sur la base de la valeur du critère d'Akaike. Dans chaque groupe, la dose permettant d'atteindre une concentration maximale de 60 mg/l a été calculée, selon la formule :

$$Dose = C \times V$$

Avec C : concentration cible, et V : volume de distribution moyen du groupe.

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques ont été comparées en utilisant le test non paramétrique de Kruskal Wallis. Les variables anthropométriques ont été comparées entre les groupes en utilisant une ANOVA.

5. Résultats obtenus

Les caractéristiques anthropométriques et physiologiques de la population étudiée sont indiquées pour l'ensemble de la population et pour les différents sous-groupes dans les tableaux I et II respectivement.

Tableau I : caractéristiques anthropométriques de la population étudiée. Moyenne et écart-type des paramètres physiologiques pour l'ensemble de la population (N=580 patients)

Age (années)	Taille (cm)	Poids (kg)	Clairance de la créatinine (ml/min)	Sex ratio (% d'hommes)
66 ±18	164,0 ± 8.4	64 ±15	61 ± 31	45

Tableau II : moyenne et écart-type des paramètres physiologiques dans chaque sous-groupe

Sous-groupe	Age (années)	Taille (cm)	Poids (kg)	Clairance de la créatinine (ml/min)	Sex ratio (% d'hommes)
1	57±17	170±7	79±17	74±34	21
2	74±17	167±6	65±12	57±22	33
3	70±12	164±7	67±14	38±32	30
4	50±20	166±7	63±16	83±33	37
5	81±8	155±6	51±9	46±15	89

Une ANOVA intergroupe montre une différence significative pour toutes les variables utilisées pour le partitionnement. Les patients ont reçu en moyenne 26 perfusions d'amikacine. Les patients du groupe 3 ont reçu significativement moins d'administrations que les autres groupes. La distribution schématique sous forme de box-plot de la dose moyenne d'amikacine reçue par patient, pour chacun des groupes, est présentée dans la figure 1. Les doses moyennes administrées sont significativement différentes entre les groupes.

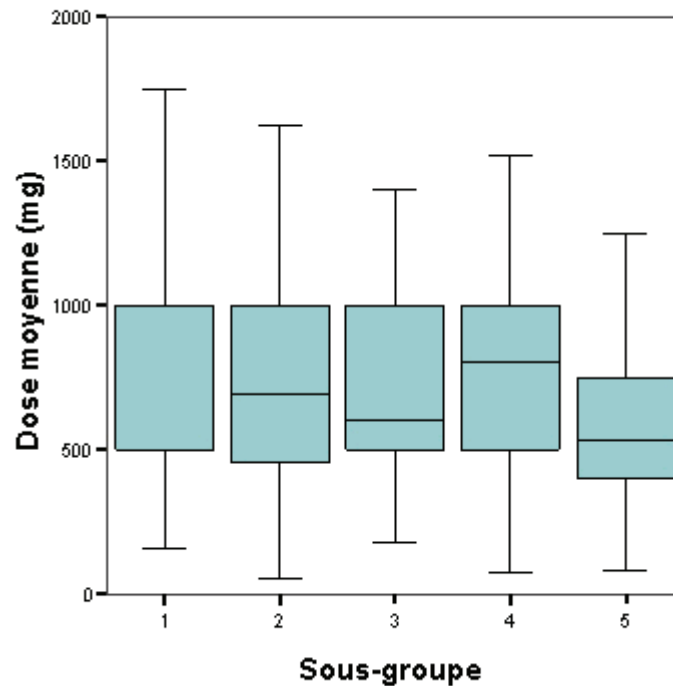


Figure 1 : distribution des doses moyennes journalières d'amikacine par patient, pour chaque sous-groupe (médiane, intervalle de confiance à 95%, et valeurs extrêmes)

Note : la médiane du sous-groupe 1, égale à 500 mg, est confondue avec la borne inférieure de l'intervalle de confiance.

Pour chaque modèle testé et dans chaque groupe, le tableau III donne la valeur du critère d'Akaike. Le type de modèle structurel (mono ou bicompartimental) le plus approprié diffère selon les groupes, et les valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont significativement différentes, aussi bien pour le volume de distribution que pour la clairance ($p < 0,05$, test de Kruskal Wallis).

Pour quatre des sous-groupes sur cinq, et pour 80% des patients, le modèle retenu ne comporte pas de relation linéaire entre le poids corporel et le volume de distribution.

Tableau III : valeur du critère d'Akaike pour chaque modèle pharmacocinétique.

Modèle	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5
Un compartiment	1882	2422	698	1520	2824
Un compartiment, volume lié au poids	1896	2428	702	1516	2836
Un compartiment, élimination liée à la clairance de la créatinine	1752	2346	646	1426	2772
Un compartiment, volume lié au poids et élimination liée à la clairance de la créatinine	1776	2362	650	1422	2794
Deux compartiments	1850	2366	688	1502	2778
Deux compartiments, volume lié au poids	1874	2408	706	1510	2806
Deux compartiments, élimination liée à la clairance de la créatinine	1740	2334	644	1428	2766
Deux compartiments, volume lié au poids et élimination liée à la clairance de la créatinine	1772	2370	654	1430	2802

Note : la valeur du critère d'Akaike permet de déterminer le modèle le plus approprié pour chaque sous-groupe. Une plus faible valeur du critère d'Akaike signale un modèle plus satisfaisant.

Le tableau IV mentionne les capacités prédictives du meilleur modèle en terme de biais, précision, et coefficient de corrélation entre les concentrations observées et prédites par le modèle. D'une manière générale, le partitionnement de données permet une amélioration significative des capacités prédictives : réduction du biais (-0,036 mg/l versus -0,357 mg/l), amélioration de la précision (21,5 mg²/l² versus 22.9 mg²/l²) et du coefficient de corrélation.

Tableau IV : capacités prédictives du modèle, avec et sans partitionnement de données

	Biais ($\mu\text{g/ml}$)	Précision ($\mu\text{g}^2/\text{ml}^2$)	Coefficient de corrélation	Coefficient de corrélation au carré
Sans partitionnement	-0,357	22,9	0,889	0,791
Avec partitionnement	-0,036*	21,5*	0,896	0,803

* $p < 0,05$ (test t de Student comparant les capacités prédictives avec partitionnement *versus* sans partitionnement)

Le volume de distribution ainsi que la dose théorique à administrer pour obtenir une concentration cible de 60 mg/l (142), sont significativement différents entre les sous-groupes comme le montre le tableau V, cette dose variant de 585 mg à 1507 mg selon le groupe considéré.

Tableau V : volumes de distribution et doses théoriques à administrer pour atteindre une concentration maximale cible de 60 mg/l

Sous-groupe	1	2	3	4	5
Volume de distribution moyen (litres)	9,76	18,9	10,5	25,1	9,79
Dose (mg) permettant d'atteindre une concentration maximale cible de 60 mg/l	585	1132	633	1507	588
Dose (en mg par kg de poids corporel) permettant d'atteindre une concentration maximale cible de 60 mg/l	7,4	17,4	9,5	23,9	11,6

6. Discussion

L'utilisation de l'amikacine est rendue difficile par sa toxicité potentielle et par sa variabilité pharmacocinétique. Au sein de la population générale, différents sous-groupes de sujets à risque sont identifiés dont notamment la pédiatrie, la gériatrie et la réanimation... (58, 59, 61, 62, 143). Un suivi thérapeutique des concentrations sanguines est recommandé pour ces sujets, pour prendre en compte la variabilité interindividuelle. La population adulte est, quant à elle, considérée comme homogène : la variabilité interindividuelle est considérée comme négligeable ou bien partiellement prise en compte par l'utilisation de formules adaptant la posologie au poids du patient ou à sa fonction rénale. Nos résultats montrent que la pharmacocinétique de

L'amikacine ne peut pas être considérée comme homogène dans la population adulte. En effet, après une subdivision par une méthode de type Kmeans, basée sur les paramètres physiologiques des patients, notre étude de pharmacocinétique de population réalisée dans chaque sous-groupe montre : (1) différents modèles structuraux, (2) différentes valeurs des paramètres pharmacocinétiques, (3) et différentes posologies de première intention pour une concentration cible identique.

Nos résultats montrent que ne pas prendre en compte cette hétérogénéité, ou bien la prendre en compte de manière très imparfaite par l'intermédiaire du poids corporel des patients, conduit à l'administration de doses non adaptées, exposant au risque de toxicité ou d'inefficacité.

Cette méthodologie nous permet également d'évaluer la stabilité du modèle pharmacocinétique, et d'étudier l'intérêt de l'intégration des covariables dans le modèle. Dans notre étude, l'introduction de relations entre paramètres pharmacocinétiques et covariables physiologiques ne conduit pas à une amélioration constante des capacités prédictives selon le sous-groupe considéré. En particulier, l'incorporation d'une relation linéaire entre le poids corporel et le volume de distribution de l'amikacine semble rarement souhaitable, contrairement à ce que les mentions du Résumé Caractéristiques Produit (RCP) laissent entendre. En effet, l'incorporation du poids corporel comme covariable explicative du volume de distribution s'est avérée néfaste pour 80 % des patients. Ainsi, calculer la dose à administrer en se basant exclusivement sur le poids des patients n'est pas une méthode optimale pour une grande majorité d'entre eux. Le lien entre la clairance de la créatinine et le paramètre d'élimination semble être d'un intérêt plus constant.

Ceci pourrait s'expliquer par l'existence de relations discontinues entre paramètres et covariables (relations qui n'existeraient que dans certaines fourchettes de valeurs de covariables, ou pour certaines combinaisons de valeurs). Une approche cherchant à déterminer ces liaisons discontinues entre paramètres pharmacocinétiques et covariables physiologiques, comme celle proposée par Alain Mallet, semble d'un intérêt majeur en modélisation pharmacocinétique (144).

Enfin, cette étude confirme l'intérêt des méthodes de partitionnement de données lors des études pharmacocinétiques (145) : un partitionnement prenant en compte l'ensemble des covariables physiologiques, associé à une étude de pharmacocinétique de population, permet une amélioration significative des capacités prédictives mesurées par le biais et la précision.

Limites de l'étude

Les concentrations d'amikacine mesurées doivent être pondérées par leurs erreurs de mesure. Il aurait été souhaitable de déterminer une courbe d'erreur différente par centre investigateur, pour prendre en compte les différences d'équipement et de techniques de mesure. Comme tous les centres ont utilisé une méthode de dosage immunochimique, nous avons fait le choix d'utiliser la même fonction polynomiale pour décrire l'erreur de mesure quel que soit le centre.

La méthode utilisée pour le partitionnement de données peut également être discutée. Nous avons utilisé un algorithme de type Kmeans. Cette méthode est parfaitement adaptée au traitement des données réalisé dans l'étude, puisque ayant permis la

constitution de cinq groupes significativement différents entre eux (voir tableau II). Le choix du nombre de sous-groupes se fait avant le partitionnement. Il n'existe pas de référence incontestable sur le nombre de sous-groupes selon la situation. La limitation de la taille des sous-groupes à 100 sujets, rendue nécessaire pour restreindre les temps de calcul, présente également un risque de biais de sélection. Un échantillonnage aléatoire a été réalisé pour minimiser ce risque.

Enfin, notre étude s'est restreinte à l'utilisation de deux relations : une relation linéaire entre poids et volume de distribution, et une relation linéaire entre clairance de la créatinine et constante d'élimination. Des relations non linéaires ou des relations multivariées auraient pu être recherchées. Nous avons limité notre analyse à ces relations linéaires car elles reflètent les règles d'adaptation de posologie utilisées en pratique clinique, basées sur le poids corporel et la clairance de la créatinine.

7. Conclusion

Notre étude montre que la population adulte ne présente pas un comportement réellement homogène en terme de pharmacocinétique de l'amikacine. L'influence des relations entre covariables physiologiques et paramètres pharmacocinétiques s'est avérée très variable, et complexe en terme d'impact sur les capacités prédictives du modèle. En l'absence de liens continus entre covariables et paramètres, une approche cherchant à déterminer des liaisons ponctuelles entre combinaison de covariables physiologiques et un paramètre pharmacocinétique reste à développer.

Cette hétérogénéité présente également des conséquences concrètes en thérapeutique, puisque les posologies de première intention sont fortement différentes entre les sous-groupes, pour atteindre une concentration cible identique. Du point de vue de la pratique clinique, l'incorporation systématique d'une relation entre poids corporel et volume de distribution est rarement souhaitable, contrairement à ce que le Résumé Caractéristiques Produit laisse entendre. Utiliser exclusivement le poids d'un patient pour calculer la dose à administrer est inapproprié pour 80 % des patients, montrant ainsi les limites des formules de calcul des doses d'aminosides. L'adaptation individuelle des posologies doit nécessairement passer par le suivi thérapeutique des concentrations sanguines. Les logiciels d'estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels permettent une aide au clinicien dans cette tâche.

C. Application n°5 : évaluation de trois schémas thérapeutiques pour la gentamicine

EVALUATION OF VARIOUS GENTAMICIN DOSAGE REGIMENS IN GERIATRIC PATIENTS. A SIMULATION STUDY.

Laurent Bourguignon (1, 2), Sylvain Goutelle (1, 2), Julie Burdin De Saint-Martin (2), Pascal Maire (1, 2), Michel Ducher (2).

(1), Université de Lyon, F-69000, Lyon ; Université Lyon 1 ; CNRS, UMR5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, F-69622, Villeurbanne, France.

(2), Hospices Civils de Lyon, Hôpital Antoine Charial, Pharmacie, 69340 Francheville, France.

Fundamental & Clinical Pharmacology

Sous Presse

1. Introduction

Malgré l'introduction de nouveaux médicaments moins toxiques, les aminosides demeurent une famille importante d'antibiotiques dans le traitement des infections sévères à Gram négatif (146). Toutefois, leur utilisation est difficile chez les patients atteints d'insuffisance rénale, en raison du risque d'accumulation de ces médicaments (146). Cette accumulation augmente le risque d'effets indésirables tels que la toxicité rénale et l'ototoxicité (147), en particulier chez les patients âgés, qui ont une plus faible clairance des aminosides que les adultes jeunes (148). En outre, il est maintenant largement admis que, pour un intervalle de dose fixe, un ratio élevé entre la concentration maximale et la CMI du germe responsable de l'infection est un déterminant majeur de la réponse clinique (31, 32, 149). La toxicité est quant à elle, principalement liée au temps durant lequel la concentration sanguine se maintient au delà d'une certaine valeur. Il est donc nécessaire d'ajuster la dose unitaire et l'intervalle d'administration pour maximiser l'efficacité et minimiser la toxicité. Le suivi thérapeutique, ou therapeutic drug monitoring (TDM) a été proposée et largement utilisé pour guider cette optimisation (150). Toutefois, même si le TDM s'est révélé bénéfique, il n'est pas encore proposé dans les recommandations officielles françaises (Dictionnaire Vidal (132)). Il est parfois conseillé de chercher à atteindre une AUC cible, un quotient inhibiteur cible, d'utiliser un nomogramme, ou de réaliser un ajustement de la dose basé sur les caractéristiques physiologiques du patient (151, 152).

L'objectif de cette étude était d'évaluer et de comparer deux régimes posologiques figurant dans les recommandations françaises et une stratégie «une fois par jour» en terme d'atteinte de concentrations minimales et maximales cibles, dans une population gériatrique, et en utilisant un modèle pharmacocinétique.

2. Matériel et méthodes

Trois schémas thérapeutiques ont été évalués. Deux schémas thérapeutiques ont été sélectionnés à partir des recommandations françaises et des mentions du fabricant. Le premier était constitué d'une dose de charge de 1 mg / kg suivi de 1 mg / kg * (clairance de la créatinine / 100), toutes les huit heures. Dans le deuxième schéma, la dose initiale a été fixée à 1 mg / kg. Pour les administrations suivantes, l'intervalle entre les doses, en heures, a été calculé en multipliant la valeur de la créatininémie du patient (en mg/l) par 8.

Plusieurs publications dans la dernière décennie ont démontré l'intérêt des traitements «une fois par jour» pour les aminosides (65, 153-159). Le troisième schéma retenu comportait donc une dose de 3 mg / kg administré une fois par jour. Tous les schémas ont été simulés sur une période de cinq jours.

Dans un premier temps nous avons mis en place une étude de pharmacocinétique de population. Nous avons utilisé l'algorithme NPAG (Non Parametric Adaptive Grid) développé par Jelliffe et al (65) afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques

de la gentamicine dans une population gériatrique, à partir d'une base de données de 25 patients gériatriques traités par gentamicine.

Avec le modèle structurel retenu et les valeurs de paramètres obtenues dans la première étape, 1000 patients virtuels ont été créés dans une seconde étape, en utilisant une procédure de Monte Carlo et à l'aide du logiciel Matlab® (The Mathworks, Natick, MA, USA) sur un ordinateur PC. Chaque patient simulé a été créé par assignation aléatoire de neuf variables :

- cinq variables physiologiques (poids, taille, sexe, âge, et clairance de la créatinine),
- quatre paramètres pharmacocinétiques (PK) obtenus à partir d'un modèle à deux compartiments : le volume apparent de distribution du compartiment central (Vd), la constante de vitesse d'élimination (Kel), et les constantes de vitesse de transfert intercompartimental Kcp et Kpc.

Kel et la fonction rénale ont été reliées par la formule suivante :

$$Kel = K_{nr} + K_r * \text{Clairance de la créatinine}$$

Avec Kr et Knr : constantes d'élimination rénale et non rénale, respectivement.

Afin de tester l'effet de l'altération de la fonction rénale, trois plages de clairance de la créatinine ont été utilisées : 30 à 59 ml/min (moyenne : 45 ml/min, écart-type : 7,5 ml/min), de 60 à 89 ml/min (moyenne : 75 ml/min, écart-type : 7,5 ml/min), et 90 à 120 ml/min (moyenne : 105 ml/min, écart-type : 7,5 ml/min).

Une hypothèse de distribution normale a été posée pour toutes les variables (sauf pour le sexe), ainsi qu'une hypothèse d'indépendance entre les variables. La fonction normrnd a été utilisée dans MATLAB pour générer des valeurs aléatoires dans une distribution normale de moments définis (moyenne et écart-type).

La moyenne et l'écart-type des distributions des paramètres pharmacocinétiques ont été obtenues lors de l'analyse de pharmacocinétique de population (étape 1).

La moyenne et l'écart-type des distributions des paramètres physiologiques ont été obtenus à partir de données cliniques recueillies dans notre hôpital (160).

Pour limiter les valeurs marginales, un intervalle de confiance à 95% a été utilisé dans le processus de tirage de valeurs aléatoires. La variabilité intraindividuelle a été considérée comme négligeable sur la durée de cinq jours utilisée pour cette étude.

La moyenne et l'écart-type de tous les paramètres sont donnés dans le tableau 1.

Tableau I : valeurs des paramètres utilisés pour les simulations

Parameter	Mean	Standard deviation
Knr (h ⁻¹)	0.0380	0.0210
Kr (min.ml ⁻¹ .h ⁻¹)	0.0031	0.0019
Kcp (h ⁻¹)	0.1620	0.0701
Kpc (h ⁻¹)	0.1547	0.0838
Vd (liter)	16.5680	5.0283
Body weight (Kg)	63	11
Age (years)	83	6

L'évolution des concentrations sériques de gentamicine a été décrite par un système de deux équations différentielles.

$$\begin{aligned}dX(1) / dt &= R - [(K_{nr} + K_r * CCR) + K_{cp}] * X(1) + K_{pc} * X(2) \\dX(2) / dt &= K_{cp} * X(1) - K_{pc} * X(2)\end{aligned}$$

Avec :

X (1) : quantité de gentamicine dans le compartiment central (mg)
X (2) : quantité de gentamicine dans le compartiment périphérique (mg)
CCR : clairance de la créatinine (ml.min⁻¹)
R : vitesse de perfusion (mg.h⁻¹) dans le compartiment central
K_{nr} : constante d'élimination non rénale (h⁻¹)
K_r : constante d'élimination rénale (min.ml⁻¹.h⁻¹)
K_{cp}, K_{pc} : constantes de vitesse de transfert (h⁻¹)

La concentration centrale a été calculée selon la formule suivante :

$$Y = X(1) / V_d$$

Avec :

Y : concentration sérique (mg.l⁻¹)
X (1) : quantité de gentamicine dans le compartiment central (mg)
V_d : volume de distribution (l)

Nous avons utilisé le logiciel MATLAB® pour résoudre numériquement le système d'équations différentielles ordinaires, avec la fonction ode45.

Les aminosides étant considérés comme ayant une efficacité concentration dépendante, le ratio pic / CMI (ou C_{max} / CMI) est un déterminant de la réponse clinique (31, 32, 149, 161, 162). Pour cette raison, nous avons calculé le pourcentage de perfusions conduisant à un ratio C_{max} / CMI supérieur ou égal à 8 pour chaque stratégie, comme proposé par Dudley (33) et Moore (149). Une CMI de 1 mg/l a été choisie pour les simulations, ce qui correspond à la CMI de la gentamicine pour les souches sauvages de *Pseudomonas aeruginosa*.

En outre, comme la toxicité des aminosides est connue pour être associée à la concentration résiduelle, nous avons calculé le pourcentage de patients ayant une concentration résiduelle supérieure à 2 mg/ml au 5^{ème} jour de traitement.

3. Résultats obtenus

Les résultats de l'étude de pharmacocinétique de population sont rapportés dans la figure 1, qui représente les concentrations prédites par le modèle (abscisses) *versus* les concentrations observées chez les patients (ordonnées). Le coefficient de régression est de 0,83 avec un biais de -0,29 mg/ml et une précision de 2,86 (mg²/ml²).

L'estimation du biais a été faite en calculant l'erreur moyenne entre les concentrations prédites par le modèle et les concentrations réellement observées (Mean Error, ME) et la précision a été calculée par l'intermédiaire de l'erreur quadratique moyenne (Mean Squared Error, MSE), respectivement.

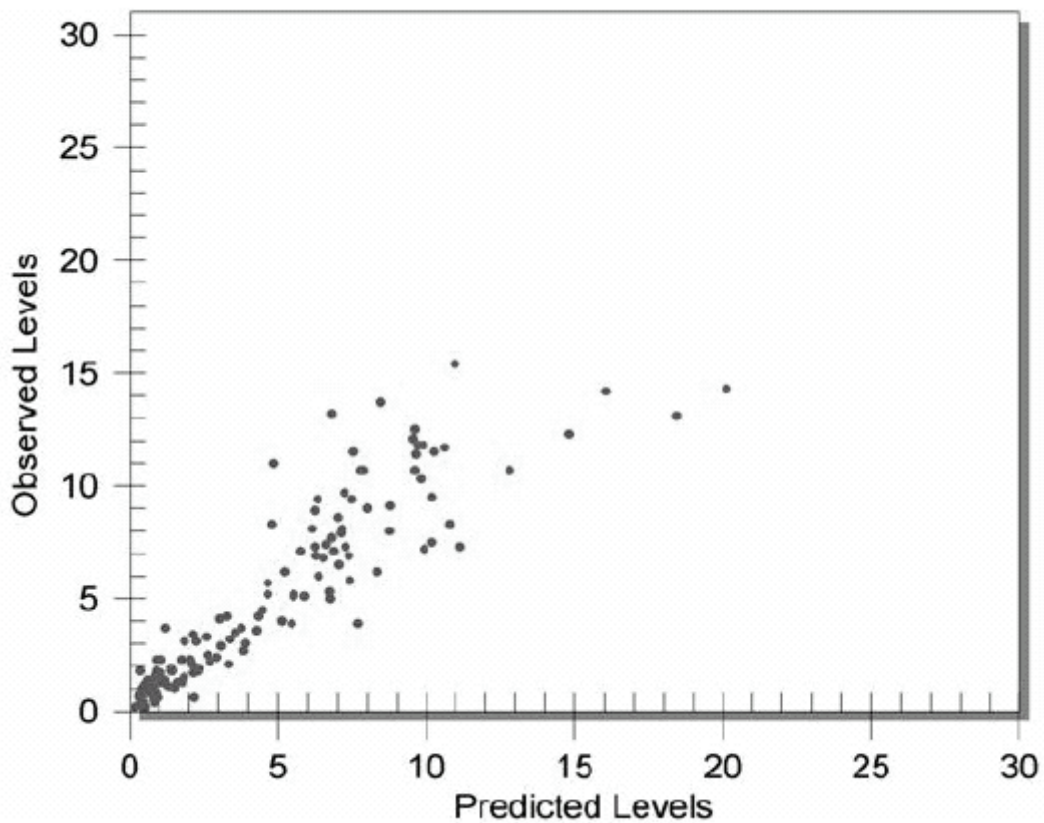


Figure 1 : concentrations prédites par le modèle, *versus* concentrations observées
Les concentrations sont exprimées en $\mu\text{g/ml}$

La figure 2 montre le pourcentage de perfusions conduisant à un ratio $C_{\text{max}}/\text{CMI}$ supérieur à 8 (efficacité, partie gauche de la figure) et le pourcentage de patients ayant une concentration résiduelle supérieure à 2 mg/ml au 5^{ème} jour du traitement (toxicité, partie droite de la figure) pour les trois schémas thérapeutiques et pour les trois classes de fonction rénale étudiées.

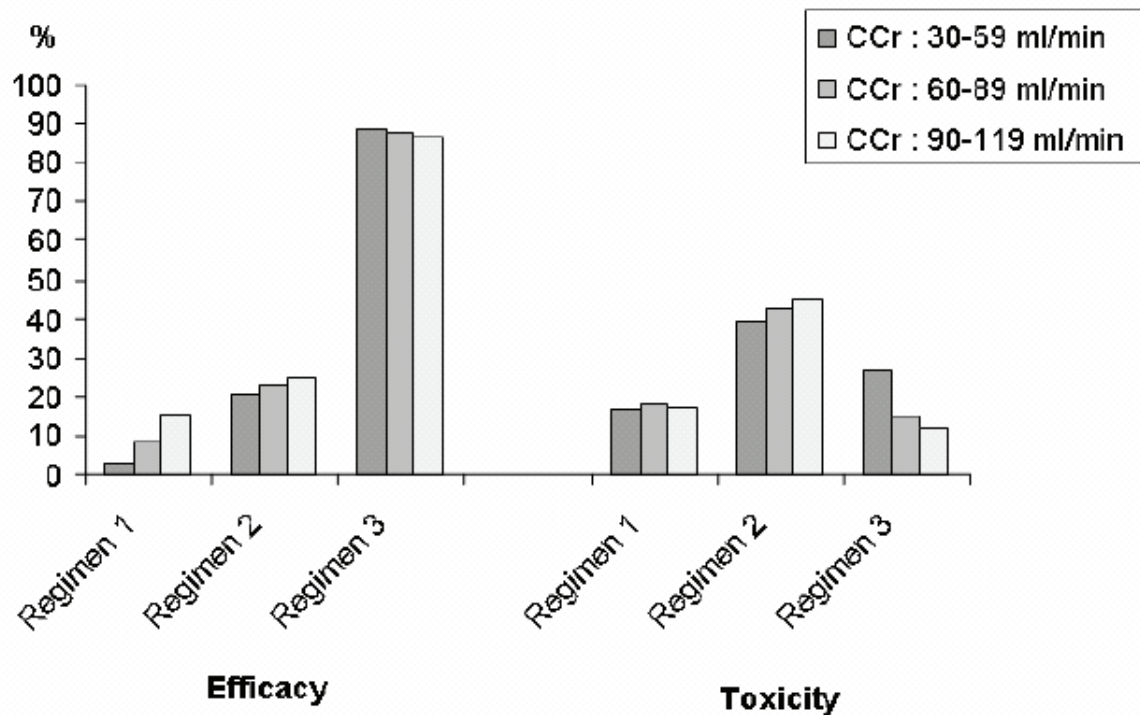


Figure 2 : efficacité et toxicité simulées des trois régimes posologiques

La stratégie « une fois par jour » présente une meilleure capacité à atteindre le ratio C_{max}/CMI cible que les deux autres, indépendamment de la fonction rénale. Ce schéma semble présenter un plus faible potentiel de toxicité, comme le reflète le pourcentage de patients ayant une concentration résiduelle de plus de 2 mg/ml au 5^{ème} jour de traitement (11,7% dans la tranche 90-119 ml/min de clairance de la créatinine), que les deux autres (17,3% et 44,8% respectivement pour la stratégie 1 et 2).

4. Discussion et conclusion

Les aminosides doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale en raison d'un risque d'accumulation. Des concentrations résiduelles élevées sont associées à un risque accru de toxicité rénale et d'ototoxicité.

Les stratégies de type « une fois par jour » ont été largement évaluées chez des patients à fonction rénale normale ou dégradée. Toutefois, il persiste des incertitudes sur l'intérêt de cette stratégie chez les patients gériatriques, chez lesquels les paramètres pharmacocinétiques sont très variables et la fonction rénale parfois altérée. Nous avons utilisé une approche par simulations de Monte Carlo pour évaluer chez des patients gériatriques deux stratégies officiellement recommandées pour l'utilisation des aminosides (schémas à doses multiples par jours) et une stratégie de type « dose unique journalière ».

Le premier schéma, fondé sur une réduction de la dose en fonction de la clairance de la créatinine avec un intervalle de prise fixe de huit heures, présente une faible capacité à atteindre la concentration cible en terme d'efficacité, mais montre peu de risque d'accumulation. Le second schéma, comportant une dose fixe de 1 mg/kg et un intervalle de prise adapté selon la créatinine sérique, atteint la cible d'efficacité plus souvent, mais est associé à un niveau inacceptable des concentrations résiduelles. De manière globale, la stratégie « une fois par jour » a montré une plus grande probabilité d'atteindre le ratio C_{max}/CMI cible, sans augmentation significative du risque de toxicité. Toutefois, pour les patients gériatriques avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min, cette stratégie s'est accompagnée d'une incidence significative de l'accumulation (26,5% des patients simulés ont une concentration résiduelle de plus de 2 mg/ml à partir du cinquième jour).

La stratégie « une fois par jour » n'est pas validée chez les sujets âgés insuffisants rénaux. Ces résultats doivent donc être confirmés par une étude clinique chez ces patients.

Le choix d'une CMI de 1 mg/l peut également être discuté, car des souches sensibles avec une CMI plus élevée peuvent être rencontrées. De toute évidence, l'utilisation d'une CMI plus élevée dans les simulations conduirait à une baisse du nombre de patients atteignant le ratio C_{max}/CMI cible. Par exemple, les mêmes calculs effectués avec une CMI de 4 mg/l montrent qu'aucun de ces trois schémas n'est en mesure d'atteindre les cibles C_{max}/CMI de manière satisfaisante (environ 0,1%, 0,2% et 1% des perfusions atteignent l'objectif cible pour les stratégies 1, 2 et 3 respectivement).

Les deux stratégies à doses multiples par jour, qui utilisent la clairance de la créatinine ou la créatininémie pour ajuster la dose unitaire ou l'intervalle de prise ont montré, à travers les simulations, des concentrations résiduelles plus élevée que la stratégie « une fois par jour ».

L'évaluation de la clairance de la créatinine en utilisant des formules (comme la formule Jelliffe (100, 101, 163) ou la formule de Cockcroft et Gault (164)) qui font l'hypothèse d'un lien linéaire entre l'inverse de la créatinine sérique et la fonction rénale, peuvent être biaisées chez les patients âgés pour deux raisons principales.

Tout d'abord, ces formules utilisent l'âge des patients pour estimer leur fonction rénale. Toutefois, les personnes âgées, en raison d'une diminution de la masse maigre, peuvent avoir une fonction rénale altérée sans élévation des taux sériques de créatinine (148). Ceci conduit à un risque de surestimation de la fonction rénale. D'autre part, les formules ci-dessus ne sont pas à même de prendre en compte le processus de vieillissement différentiel rénal décrit par Lindeman (116, 117).

En pratique, en raison d'une surestimation potentielle de la fonction rénale par les formules d'estimation chez les patients âgés, l'accumulation de la gentamicine pourrait être plus importante dans la réalité que dans nos simulations.

Nos résultats confirment l'idée que les schémas d'administration des aminosides basés sur de multiples doses quotidiennes (schéma 1 dans nos simulations) sont souvent peu efficaces mais peu toxiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Ceci est facilement compréhensible : pour la première perfusion, la concentration maximale

atteinte peut être estimée en divisant la dose par le volume apparent de distribution du compartiment central. La plupart des études de pharmacocinétique de la gentamicine ont rapporté un volume de distribution entre 0,19 et 0,37 l/kg (150, 165). Il est donc nécessaire de donner une dose de 0,76 à 1,48 mg/kg pour atteindre un pic de 4 mg/ml, déjà peu efficace. Une réduction de la dose, basée sur la clairance de la créatinine comme proposée dans le schéma 1, conduit souvent à des doses inférieures à 0,76 mg / kg en raison de la réduction de la clairance de la créatinine chez les patients âgés et, par suite, à des concentrations inefficaces.

Avec le second schéma, l'utilisation de plus fortes doses a montré une plus grande efficacité potentielle, mais pour la plupart des personnes âgées, l'ajustement de l'intervalle entre les doses basé sur la créatinine sérique ne permet pas d'éviter l'accumulation et le risque de toxicité.

Le choix d'un modèle à deux compartiments pour la gentamicine doit être discuté. Selon nous, même si l'avantage des modèles à deux compartiments sur les modèles monocompartimentaux reste encore débattu, une approche à deux compartiments semble être le meilleur choix pour décrire les concentrations, comme rapporté dans plusieurs études (165, 166).

Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence en raison des hypothèses posées sur la distribution des variables physiologiques et paramètres pharmacocinétiques. Nous avons utilisé une méthode non paramétrique pour l'étape de pharmacocinétique de population. Ces méthodes non paramétriques permettent d'éviter certaines faiblesses des méthodes paramétriques (hypothèses sur la forme des distributions de paramètres, absence de « consistance » mathématique (65)). Toutefois, pour faciliter l'étape de génération des patients fictifs, une description paramétrique des valeurs des paramètres pharmacocinétiques a été utilisée lors des simulations de Monte Carlo.

En conclusion, nos résultats ont montré que les schémas posologiques proposés dans les recommandations officielles d'utilisation de la gentamicine ne sont pas adaptés pour les personnes âgées. Ces schémas sont associés à des concentrations maximales inefficaces et à des concentrations résiduelles potentiellement toxiques. Chez les patients âgés avec une insuffisance rénale légère ($CCR > 60$ ml/min), la stratégie « une fois par jour » est efficace et sûre, selon les résultats de nos simulations. Cependant, chez les patients avec une fonction rénale plus dégradée ($CCR < 60$ ml/min), ce schéma pourrait présenter un risque de toxicité. Par conséquent, chez ces patients, le suivi thérapeutique et l'adaptation de la posologie sont nécessaires.

Ces résultats suggèrent fortement que les recommandations officielles françaises sur les posologies d'aminosides chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale soient mises à jour, et que l'utilité du suivi thérapeutique des concentrations et de l'individualisation des posologies soit clairement indiquée.

D. Application n°6 : évaluation de l'intérêt d'une réduction de dose de buflomédil chez l'insuffisant rénal.

Au-delà du champ de l'infectiologie dans lequel se situaient les deux applications précédentes, les techniques et outils utilisés peuvent également s'appliquer à d'autres domaines thérapeutiques.

Nous proposons un développement de ces travaux pour un médicament à marge thérapeutique étroite, le buflomédil, dont l'utilisation actuelle comme anti-ischémique est fortement remise en question en raison du risque important de décès en cas de surdosage volontaire ou accidentel.

MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE DU BUFLOMÉDIL ET TOXICITÉ CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Auteurs : Bourguignon Laurent, Djian Cécile

Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier de Gériatrie, Hôpital Pierre Garraud
Université Lyon 1, UMR CNRS 5558

Communication affichée

Communication orale

Congrès « 4èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital », Reims, 2009.

1. Introduction

Le buflomédil, en raison d'une toxicité cardiovasculaire potentielle importante en cas de surdosage, a été classée par l'AFSSaPS comme médicament à marge thérapeutique étroite. Des cas de surdosage parfois mortels ont été rapportés, principalement en cas d'intoxication volontaire ou d'insuffisance rénale (167-170). Cette dernière situation est particulièrement fréquente en gériatrie. Des recommandations récentes ont été émises par l'AFSSaPS concernant les posologies à utiliser selon la fonction rénale (133). Cette étude vise à évaluer le risque de surdosage dans une population gériatrique, en utilisant un modèle pharmacocinétique, lorsque ces recommandations sont appliquées.

2. Matériel et Méthode

A partir des données de 24 patients traités par buflomédil dans notre établissement, et ayant bénéficié de dosages sanguins, un modèle pharmacocinétique compartimental a été élaboré en utilisant une approche non paramétrique (logiciel NPAG).

Toutes les administrations ont été réalisées par voie orale.

Le plan de prélèvement comportait, pour la majorité des patients, des séries de trois prélèvements :

- un prélèvement environ 30 minutes avant l'administration,
- un prélèvement entre 15 et 45 minutes après l'administration,
- un prélèvement entre 4 et 6 heures après l'administration.

Le choix du meilleur modèle structurel a été fait en utilisant le critère d'Akaike.

Différentes paramétrisations du modèle structurel ont été testées. L'intérêt global du modèle a été évalué en utilisant les représentations graphiques usuelles (concentrations prédites versus concentrations observées, distribution des erreurs résiduelles), le biais (erreur moyenne), et la précision (erreur quadratique moyenne).

Dans une seconde étape, un groupe de 1000 patients gériatriques fictifs a été construite par simulation de Monte Carlo. Deux catégories de fonction rénale ont été considérées : de 30 à 80 ml/min, et plus de 80 ml/min de clairance.

A l'aide des distributions des paramètres pharmacocinétiques obtenues dans la première étape, et de données anthropométriques concernant la population gériatrique obtenues lors d'études préalables (160), un tirage aléatoire de valeurs dans ces distributions a permis la constitution du groupe de patients fictifs. Ce tirage a été réalisé à l'aide du logiciel MATLAB (the Mathworks, Natick, MA, USA), en faisant l'hypothèse d'une distribution normale des paramètres et variables anthropométriques, ainsi qu'une hypothèse d'indépendance entre les variables.

Les schémas posologiques préconisés par l'AFSSaPS ont été appliqués à ces patients :

- 150 mg toutes les 12 heures, par voie orale, pour les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 80 ml/min.
- 300 mg toutes les 12 heures, par voie orale, pour les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 80 ml/min.

Une deuxième phase de simulations portant sur des patients avec une fonction rénale entre 70 et 90 ml/min a également été entreprise, pour lesquels le régime posologique de 300 mg toutes les 12 heures, par voie orale, a été utilisé.

La concentration maximale atteinte à J10 a été calculée et comparée aux concentrations retrouvées dans les cas d'intoxication rapportés dans la littérature (168-170). Le pourcentage de patients dans la zone toxique a été calculé pour chaque stratégie posologique.

3. Résultats

Les caractéristiques de la population sont rapportées dans le tableau I.

Tableau I : caractéristiques des patients inclus dans l'étude pharmacocinétique

	Age (ans)	Clairance de la créatinine (ml/min)	Poids (kg)
Moyenne	82,25	42,96	57,79
Médiane	81,50	40,51	57,10
Ecart-type	8,50	20,46	12,78
Min	63	13,84	43,20
Max	96	86,75	90,00

Chez ces 24 patients, 99 dosages sanguins ont été réalisés : en moyenne 4,17 prélèvements par patient, avec un écart-type de 1,37.

Cinq modèles pharmacocinétiques ont été testés, incluant l'âge, le poids et la clairance de la créatinine comme covariables explicatives des paramètres pharmacocinétiques. Le modèle retenu comporte 3 compartiments et 6 paramètres.

Ce modèle est décrit par le système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$dX(1)/dt = R(1) - P(1) \cdot X(1)$$

$$dX(2)/dt = P(1) \cdot X(1) - ((P(2) + P(3)) \cdot R(3)) \cdot X(2) - P(4) \cdot X(2) + P(5) \cdot X(3)$$

$$dX(3)/dt = P(4) \cdot X(2) - P(5) \cdot X(3)$$

Avec :

X(1), X(2), X(3) : quantités de buflomédil dans le compartiment 1, 2 et 3 respectivement (mg).

P(1), P(4), P(5) : constantes de transfert intercompartimental (h^{-1})

P(2), P(3) : constantes d'élimination non rénale (h^{-1}) et rénale (L^{-1}), respectivement

R(1) : débit d'entrée du buflomédil dans le compartiment 1 (mg/h)

R(3) : clairance de la créatinine (L/h)

Une équation de conversion des quantités de buflomédil en concentration dans le compartiment 2 a été utilisée :

$$Y = X(2) / (P(6) * R(2))$$

Avec :

Y : concentration dans le compartiment 2 (mg/L)

X(2) : quantité de buflomédil dans le compartiment 2 (mg)

P(6) : volume du compartiment 2 (L)

R(2) : poids corporel (kg)

Les capacités prédictives de ce modèle sont satisfaisantes en utilisant les paramètres moyens (biais de -0.14 mg/l, précision de 8.73mg²/l²) et excellentes en utilisant les paramètres individuels (biais 0.18 mg/l, précision de 1.13 mg²/l², coefficient de corrélation de 0.89).

Une représentation graphique des concentrations prédites par le modèle (en utilisant les paramètres médians de la population) *versus* les concentrations réellement observées est proposée dans la figure 1.

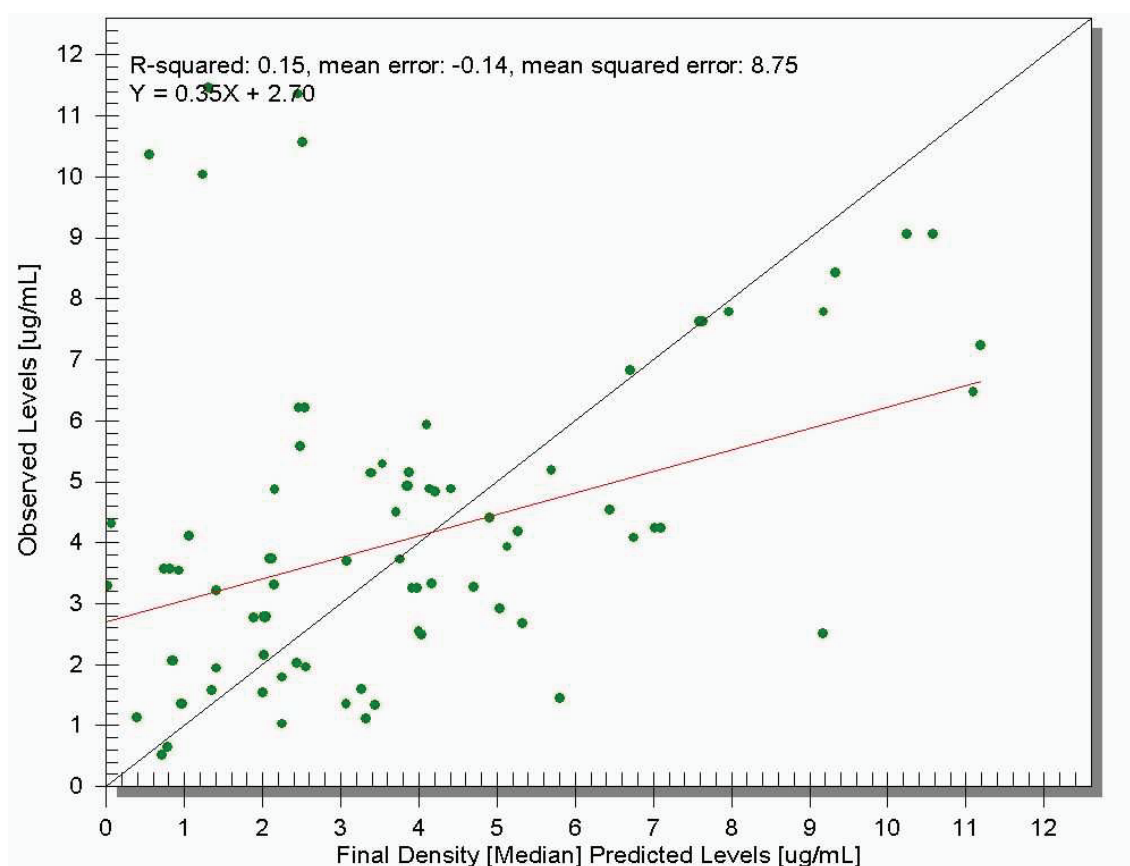


Figure 1 : concentrations prédites par le modèle (paramètres médians) *versus* concentrations réellement observées

La figure 2 propose la même représentation en utilisant les paramètres individuels (estimation bayésienne).

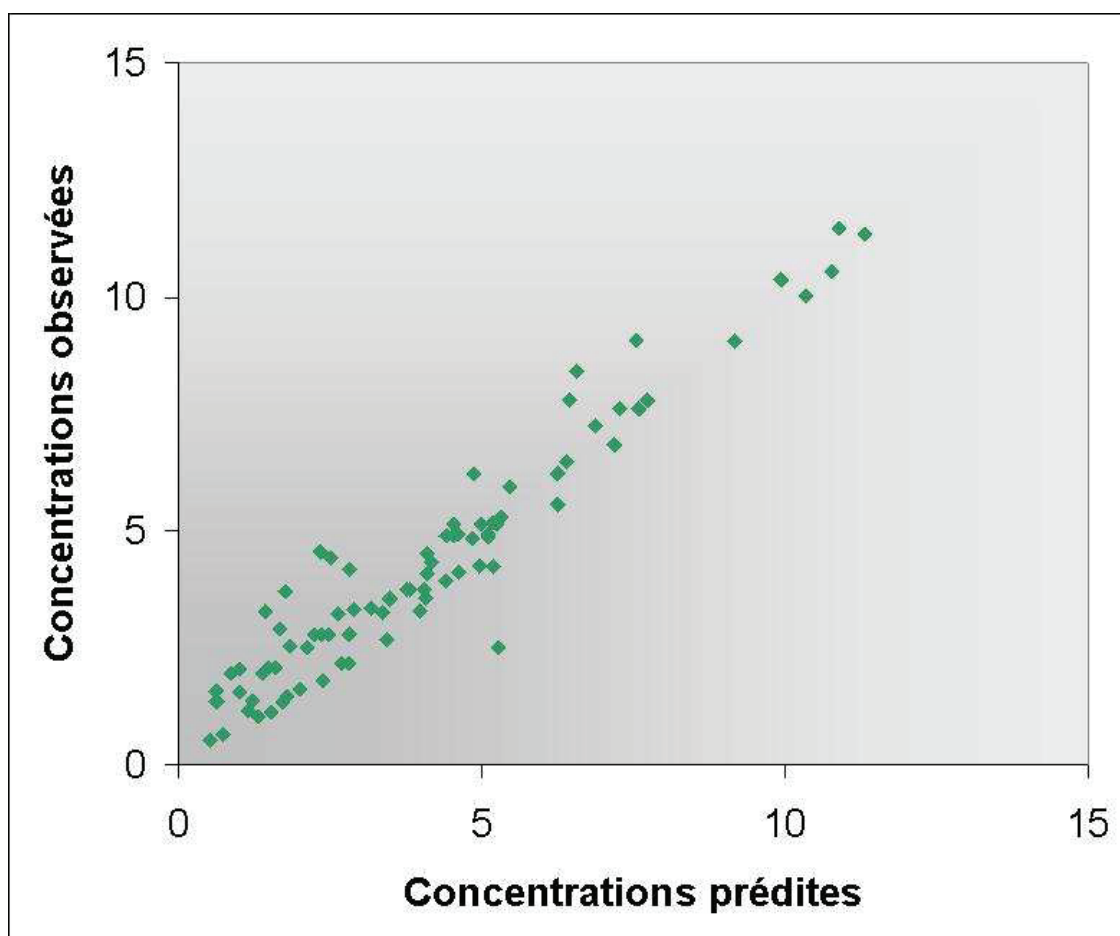


Figure 2 : concentrations prédites par le modèle (paramètres individuels) *versus* concentrations réellement observées
Les concentrations sont exprimées en $\mu\text{g/ml}$

Les 9 points de support de la distribution NPAG sont présentés dans le tableau II.

Tableau II : points de support NPAG

Point	P(1)	P(2)	P(3)	P(4)	P(5)	P(6)	Probabilité
1	0,045	0,485	0,005	4,999	1,568	0,020	4,166%
2	0,272	0,588	0,001	0,665	0,187	0,141	14,614%
3	0,028	0,599	0,032	5,000	3,391	0,033	13,579%
4	0,016	0,276	0,014	0,213	4,601	0,049	12,747%
5	0,033	0,600	0,015	1,156	0,162	0,020	4,166%
6	0,272	0,588	0,001	0,664	0,187	0,141	11,386%
7	0,275	0,118	0,004	0,006	4,999	0,413	28,056%
8	0,231	0,004	0,010	0,988	1,407	0,376	8,447%
9	0,134	0,396	0,026	2,691	4,999	0,075	2,837%

Les résultats de l'étude de simulation montrent lorsque les recommandations d'adaptation de posologie sont appliquées, 2,9% des patients gériatriques atteignent des concentrations potentiellement toxiques à J10.

En considérant uniquement les patients dont la fonction rénale se situe entre 70 et 90 ml/min de clairance, pour lesquels les imprécisions dans les résultats du dosage de créatinine et dans l'estimation de la fonction rénale peuvent conduire à l'administration d'une dose standard, la toxicité potentielle concerne 6,2% des patients.

4. Discussion

L'étude de pharmacocinétique de population entreprise pour modéliser le comportement du buflomédil donne des résultats satisfaisants. En effet, en utilisant les paramètres médians de la population pour prédire les concentrations sanguines atteintes, le modèle est peu biaisé, mais relativement imprécis. Ceci traduit le fait qu'une part importante de la variabilité intra et interindividuelle n'est pas prise en compte par le modèle, malgré la recherche de relations entre paramètres pharmacocinétiques et covariables physiologiques. Toutefois, après estimation bayésienne des paramètres individuels, les capacités prédictives du modèle sont très bonnes : le biais demeure faible et la précision s'améliore grandement : le modèle est à même de s'ajuster aux caractéristiques de chaque patient.

La qualité du modèle construit dans cette première étape est donc suffisante pour autoriser l'étape de simulations.

En appliquant les schémas posologiques recommandés aux patients fictifs créés lors de l'étape de simulation, et en résolvant le système d'équations différentielles pas-à-pas pour déterminer les concentrations atteintes à chaque intervalle de temps, il a été possible d'estimer le nombre ou le pourcentage de patients présentant une concentration jugée « toxique » au 10^{ème} jour de traitement. Les résultats montrent que ce pourcentage est faible lorsque l'on respecte la réduction de dose en cas d'insuffisance rénale modérée, puisque seuls 2,9 % des patients seraient dans la zone toxique au 10^{ème} jour.

Dans un deuxième temps, les mêmes calculs ont été menés en ne considérant que les patients ayant une clairance de la créatinine entre 70 et 90 ml/min. A ces patients, le schéma posologique pour patient à fonction rénale supérieure à 80 ml/min a été simulé. En effet, les techniques de dosage de la créatinine utilisée en routine clinique ne sont pas précises (techniques colorimétriques principalement), en raison de la présence de chromogènes dans le sang pouvant interférer avec la mesure de la créatininémie (171-176). D'autre part, les mesures de clairance sont rares, et une estimation par l'intermédiaire de formule (177, 178) (Cockcroft et Gault, par exemple) est fréquemment réalisée : ces estimations ne sont pas parfaites, en particulier chez le sujet âgé (masse musculaire diminuée, protéines sériques abaissées, etc. (179, 180)) Il est donc possible qu'un certain nombre de patients réellement insuffisants rénaux se voient administrer la posologie réservée aux patients normorénaux. Dans cette hypothèse, le pourcentage de patients potentiellement concernés par une toxicité est de 6,2%.

La valeur de concentration jugée comme à risque de toxicité demeure mal documentée actuellement : les cas de toxicité avérée rapportés dans la littérature mentionnent des concentrations observées extrêmement variables : à partir de 10 à 20 mg/l pour certains sujets jusqu'à plus de 90 mg/l pour d'autres (168, 170). Nous avons choisi de retenir la valeur basse de cette fourchette : la probabilité de toxicité que nous calculons représente donc probablement une valeur maximale de ce risque.

Ces chiffres montrent clairement que l'ajustement a priori des posologies basé sur l'estimation de la fonction rénale permet de limiter globalement la survenue de concentrations toxiques, mais ne permet pas d'assurer l'absence de toxicité pour 100% des patients.

5. Conclusion

Le buflomédil est un médicament à marge thérapeutique étroite pour lequel les intoxications peuvent être fatales.

Les recommandations concernant son utilisation ont été revues, et la fonction rénale doit être prise en compte pour le choix de la posologie.

Notre étude avait pour objectif de quantifier le risque résiduel de toxicité chez des patients âgés. Nos résultats montrent que le respect des recommandations actuelles de prescription du buflomédil doit permettre de limiter le risque de toxicité.

Cependant, les difficultés d'estimation de la fonction rénale en gériatrie exposent à un risque de mauvaise classification des patients, et le risque de toxicité pourrait être plus important pour une certaine catégorie de patients.

Compte tenu de la forte toxicité de ce médicament et de l'imprécision de l'estimation de la fonction rénale, particulièrement chez le sujet âgé, une grande prudence demeure nécessaire.

E. Conclusion de la 3ème partie et discussion de la thèse

A l'interrogation initiale de cette thèse, concernant la cohabitation d'une médecine fondée sur les preuves et de la variabilité des patients pris en charge, nous avons répondu par les trois points suivants :

- La variabilité, pharmacocinétique et pharmacodynamique, peut impacter de manière importante un traitement anti-infectieux, et par-là même exposer le patient à un risque d'échec ou de toxicité.
- Cette variabilité peut être décrite et gérée par l'intermédiaire de modèles mathématiques et de méthodes de contrôle.
- Un certain nombre de stratégies thérapeutiques actuelles ne sont pas à même de rendre compte de cette variabilité.

Notre approche visant à évaluer l'intérêt de stratégies thérapeutiques par l'intermédiaire de la modélisation pharmacocinétique pharmacodynamique, couplée à l'utilisation de techniques de simulation, se trouve donc parfaitement justifiée. L'applicabilité de nos méthodes et outils s'est avérée satisfaisante en infectiologie, mais également dans d'autres disciplines.

Si cette approche par modélisation et simulation a permis d'évaluer avec succès différentes stratégies, elle a également contribué à révéler quelques difficultés méthodologiques lors de l'étape de modélisation. Nous discuterons dans un premier temps des problèmes rencontrés lors de la recherche et l'intégration de relations statistiques entre paramètres et covariables, puis dans un deuxième temps des limites présentées par nos méthodes et outils. Enfin, nous proposerons quelques axes de travail à mener pour les années à venir.

1. Etude des covariables

A l'occasion des travaux développés précédemment, nous avons été amenés à étudier les relations pouvant exister entre les paramètres d'un modèle et des variables physiologiques ou anthropométriques. En effet, la recherche de ces relations et leur incorporation dans le modèle représente une étape importante dans les méthodes de modélisation actuelle. Ces relations, lorsqu'elles existent, permettent une individualisation à priori des valeurs des paramètres du modèle, en fonction de caractéristiques mesurable chez le patient avant toute administration de médicament. Il s'agit alors d'un moyen d'affiner l'information de population pour s'approcher des valeurs de paramètres individuels d'un patient précis.

La recherche de ces relations est usuellement réalisée par l'intermédiaire de méthodes statistiques, dans un large groupe de sujets (181, 182). Les relations identifiées seront supposées applicables chez tous les sujets de ce groupe, de la même façon. Ceci n'est pas sans conséquences : en effet, si l'introduction dans le modèle de relations statistiques préalablement observées entre certains paramètres du modèle et des variables physiologiques ou anthropométriques aisément accessibles est un moyen d'affiner à priori le jeu de paramètres de départ, cette introduction de relations statistiques n'est pas sans contreparties ni sans risques :

- introduction d'une relation observée dans un échantillon de patients particuliers, mais inexistante dans la population générale,
- introduction d'une relation d'une manière impropre : mauvaise estimation ou mauvaise modélisation d'un lien existant.

Dans tous les cas, cette introduction de relations statistiques, si elle permet un ajustement à priori du modèle, impose également une contrainte sur ce modèle.

Notre étude sur l'amikacine, durant laquelle un partitionnement de données a été effectué sur une population à priori homogène, nous a permis de soulever une complexité inattendue dans les relations entre les covariables et les paramètres. Nous présenterons les différents points de questionnement, et les illustrerons par des exemples extraits du travail réalisé sur la pharmacocinétique de l'amikacine après partitionnement de données (183, 184).

a) Variabilité de l'intérêt d'une relation

(1) Présence ou absence d'intérêt

L'introduction d'une relation dans le modèle peut présenter un intérêt dans la population générale, mais s'avérer néfaste dans certains sous-groupes de patients. Le cas opposé semble également possible : présence d'une relation dans un sous-groupe particulier, à l'exclusion de tout autre.

En étudiant les relations entre le poids corporel des patients et le volume de distribution d'une part, et entre la clairance de la créatininémie et la constante d'élimination d'autre part, nous avons en effet constaté les points suivants.

(a) Impact de la paramétrisation du volume en fonction du poids

L'influence de la paramétrisation du volume de distribution du compartiment central en fonction du poids corporel a été mesurée en calculant la différence entre les valeurs prises par le critère d'Akaike pour le modèle sans cette paramétrisation et avec cette paramétrisation, dans chacun des sous-groupes de patients constitués lors du partitionnement de données.

La figure 1 représente la variation de ce critère pour chaque cluster (une valeur négative indique un accroissement de la valeur du critère, signe d'un modèle moins satisfaisant), pour le modèle monocompartmental.

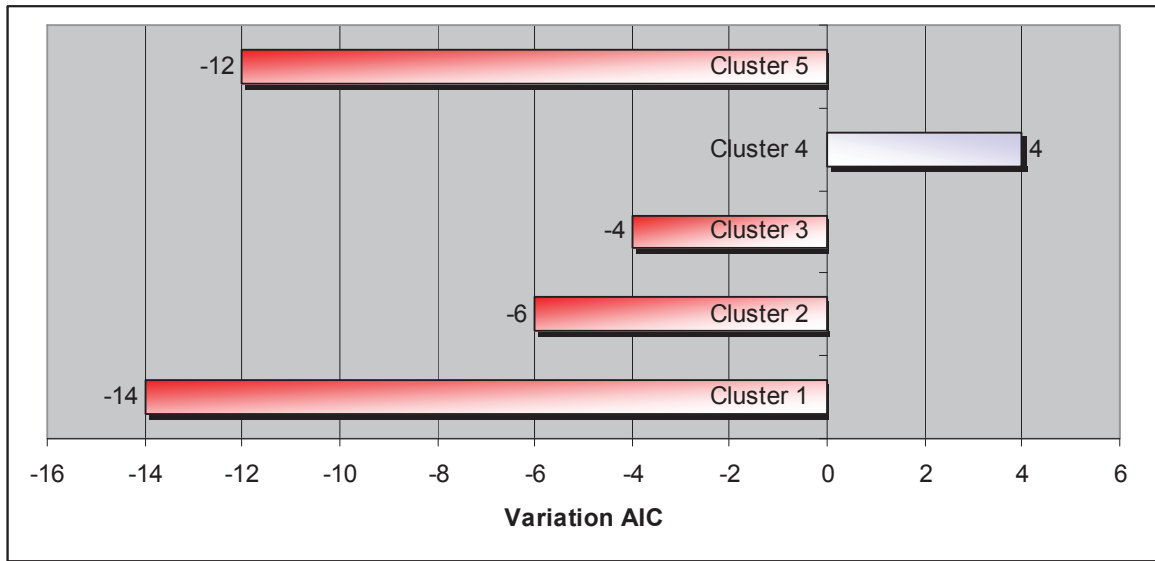


Figure 1 : variation du critère d'Akaike (AIC) lors de l'incorporation d'une relation entre le volume de distribution et le poids corporel, pour un modèle monocompartimental.

La figure 2 représente la variation de ce critère pour chaque cluster, pour le modèle bicompartimental.

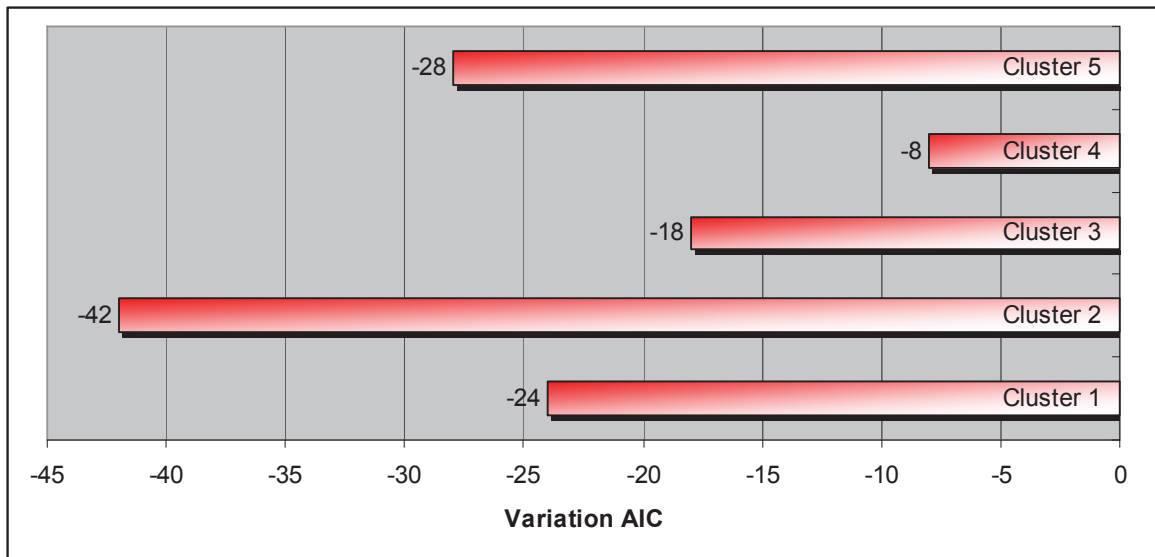


Figure 2 : variation du critère d'Akaike (AIC) lors de l'incorporation d'une relation entre le volume de distribution et le poids corporel, pour un modèle bicompartimental.

La figure 3, à titre de comparaison, représente la variation d'AIC induite par l'ajout de la relation entre le volume de distribution et le poids pour les modèles bicompartimentaux et monocompartimentaux, dans un sous-groupe témoin constitué de patients attribués aléatoirement depuis les différents sous-groupes.

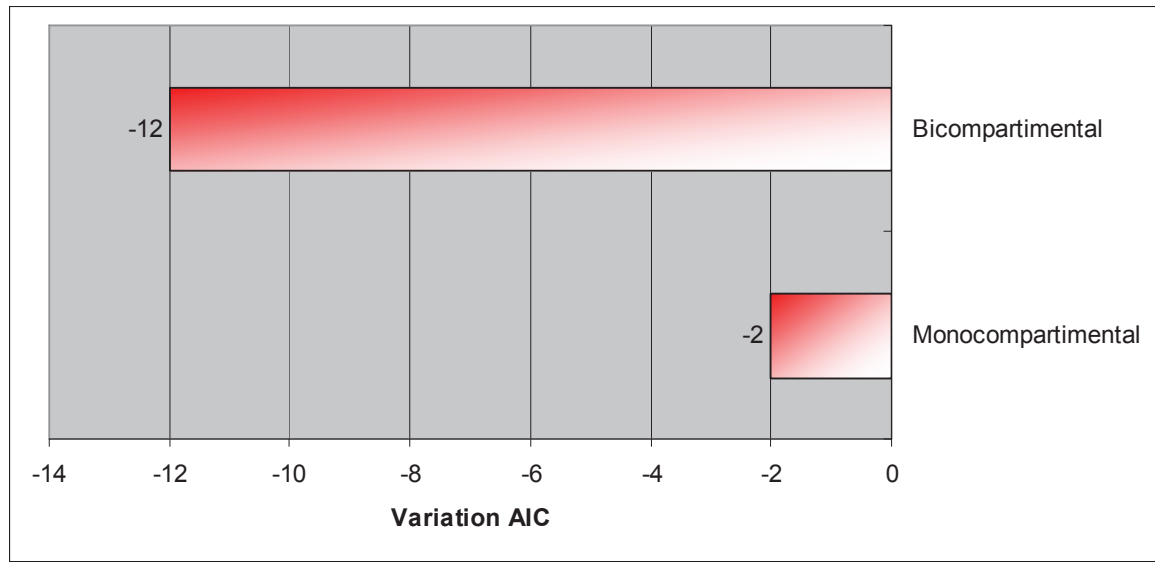


Figure 3 : variation du critère d'Akaike (AIC) lors de l'incorporation d'une relation entre le volume de distribution et le poids corporel, pour le groupe témoin.

En prenant la valeur du critère d'Akaike comme critère de jugement, l'incorporation d'une relation linéaire entre le volume de distribution et le poids corporel est défavorable dans l'ensemble des situations testées, à l'exception d'un sous-groupe (le numéro 4) pour un modèle monocompartimental. Le groupe témoin montre un résultat comparable.

(b) Impact de la paramétrisation de l'élimination en fonction de la clairance de la créatinine

De la même manière, l'impact de la paramétrisation de l'élimination en fonction de la clairance de la créatinine a été testé, pour les modèles monocompartimentaux (figure 4) et bicompartimentaux (figure 5).

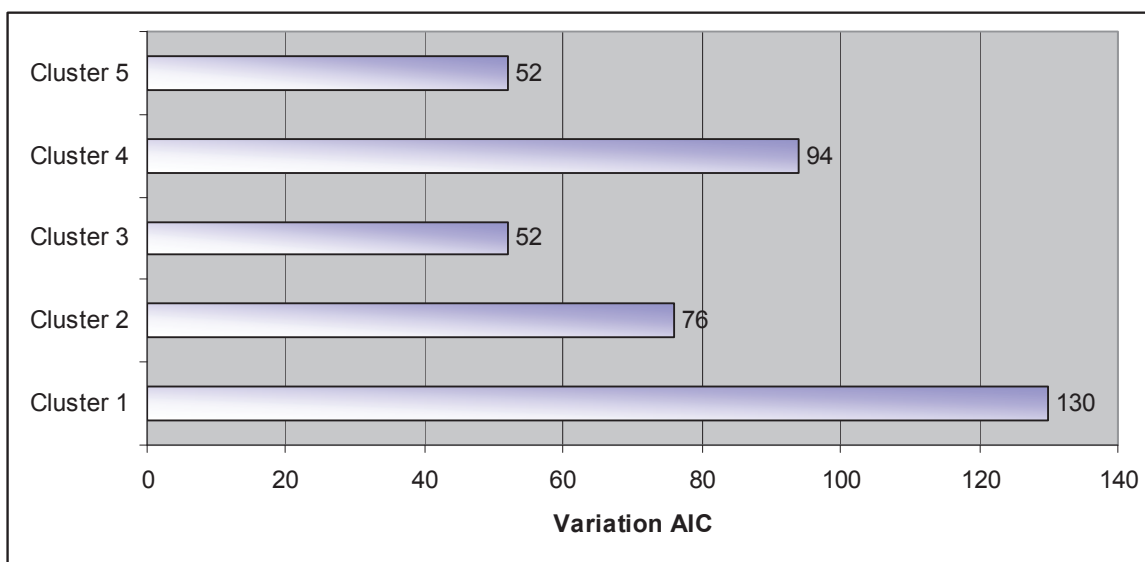


Figure 4 : variation du critère d'Akaike (AIC) lors de l'incorporation d'une relation entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine, pour un modèle monocompartimental.

L'apport d'une relation entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine estimée est considérable dans tous les sous-groupes, pour les modèles monocompartimentaux et bicompartimentaux.

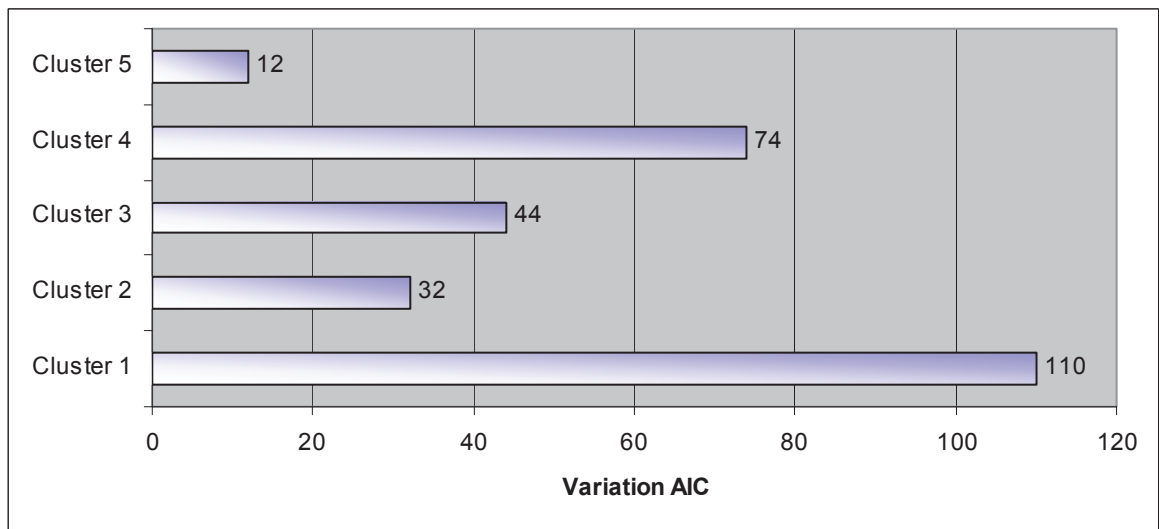


Figure 5 : variation du critère d'Akaike (AIC) lors de l'incorporation d'une relation entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine, pour un modèle bicompartimental.

La figure 6, à titre de comparaison, représente la variation d'AIC induite par l'ajout de la relation entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine estimée, pour les modèles bicompartimentaux et monocompartimentaux, dans le sous-groupe témoin. Dans ce sous-groupe également l'incorporation de la relation est toujours positive.

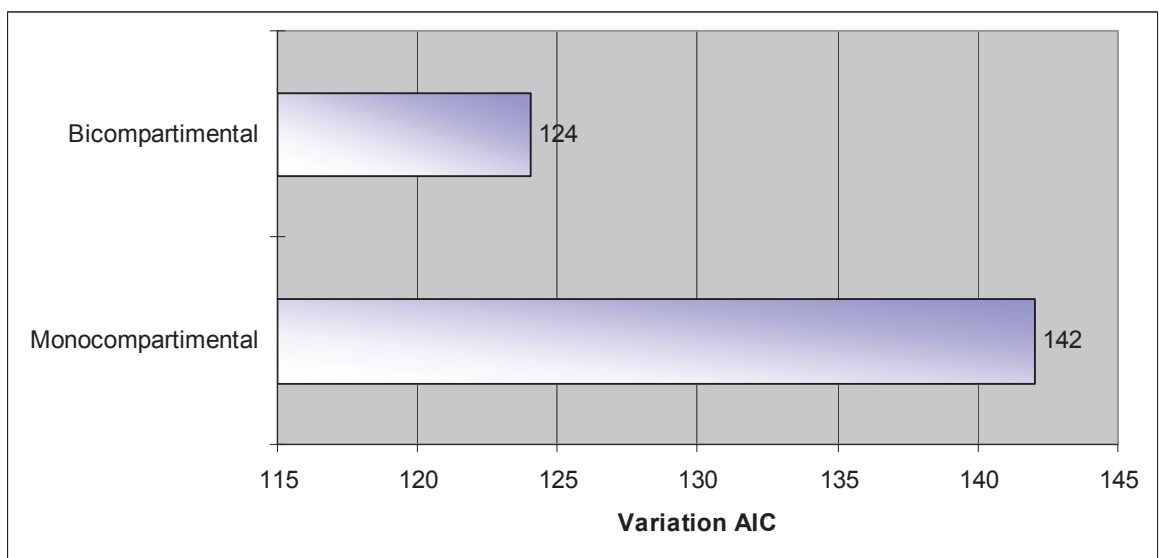


Figure 6 : variation du critère d'Akaike (AIC) lors de l'incorporation d'une relation entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine estimée, pour le groupe témoin.

(2) Conclusion

Nous montrons qu'au sein d'une population considérée comme homogène, les relations entre covariables et paramètres sont relativement complexes. Ces relations peuvent exister ou non selon les sous-groupes considérés, et présenter un intérêt variable lorsqu'elles existent. De plus, l'intégration d'une première relation peut faire varier l'intérêt de l'intégration d'une seconde relation (à l'instar des facteurs de confusion en statistique). Enfin, une relation peut être absente lorsqu'on considère la population générale, mais exister dans certains sous-groupes de patients.

Quelques points peuvent être évoquer pour expliquer les divergences observées entre la population générale (groupe témoin) et les différents sous-groupes en terme d'existence ou non de relations entre covariables et paramètres :

- Le partitionnement de données utilisé pour la création des sous-groupes est basé sur l'ensemble des covariables disponibles dans notre banque de données. L'algorithme utilisé va minimiser la variabilité intra-cluster et maximiser la variabilité inter-cluster. Les patients des différents sous-groupes ont ainsi des valeurs de covariables aussi proches que possible dans un même sous-groupe. Ceci contribue à réduire la dispersion des valeurs des covariables. En recherchant un lien entre une covariable et un paramètre, par l'intermédiaire du coefficient de corrélation par exemple, cette restriction dans la dispersion des valeurs rend moins aisée l'identification d'un lien.
- L'intégration simultanée de toutes les covariables contribue également à créer des groupes dans lesquels les autres covariables peuvent prendre des modalités masquant (ou démasquant) l'existence (ou l'absence) d'un lien entre une covariable et un paramètre, à la manière de facteurs confondants.
- L'hypothèse de l'existence d'un lien entre une covariable et un paramètre sur l'ensemble des valeurs de la covariable n'est peut-être pas toujours fondée : il est envisageable que ce lien n'existe que dans certaines fourchettes de valeurs de la covariable.

A titre d'illustration, la figure 7 représente les valeurs prises par le volume de distribution et le poids pour cinq sous-groupes. Lorsque les sous-groupes sont considérés simultanément, le coefficient de corrélation calculé entre ce paramètre et cette covariable est de 0,36 correspondant à un r^2 de 0,13. Cette valeur semble témoigner de l'existence d'un lien faible entre volume et poids.

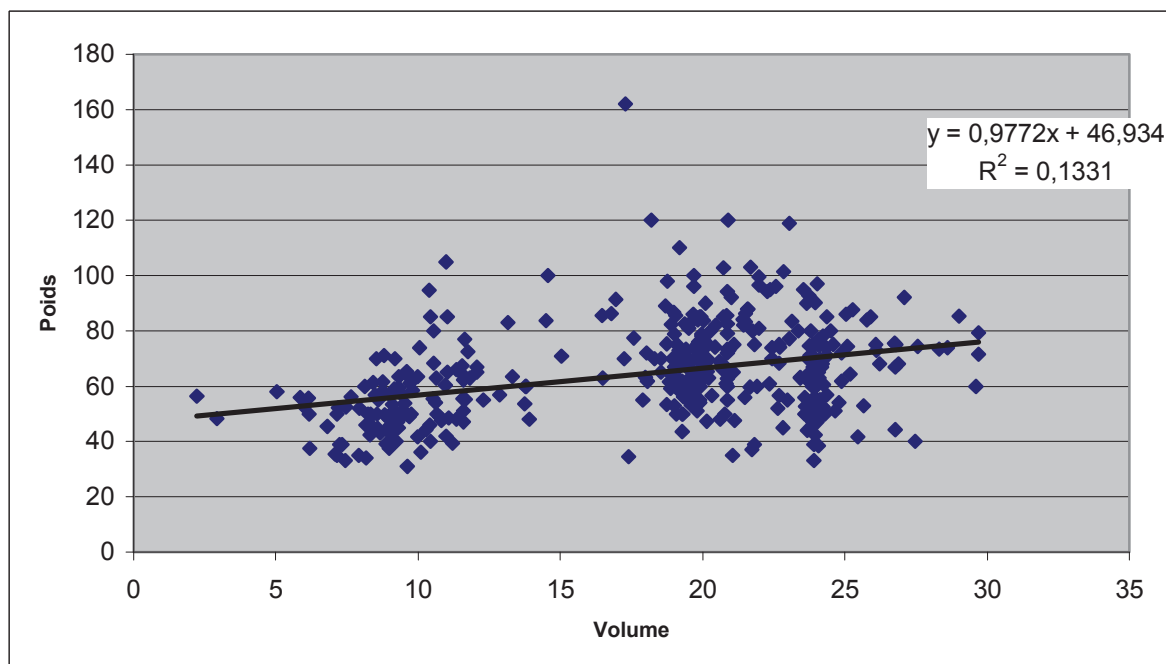


Figure 7 : lien entre volume et poids sans subdivision

Toutefois, en considérant les sous-groupes de manière séparée (figure 8), on constate une l'absence de lien dans quatre sous-groupes sur cinq.

Ainsi, dans le sous-groupe 4, l'introduction d'une relation linéaire entre le poids corporel et le volume de distribution présente un intérêt en terme de réduction de la valeur du critère d'Akaike dans le cas d'un modèle monocompartimental (amélioration de 4 points de ce critère), alors qu'elle est néfaste dans toutes les autres situations.

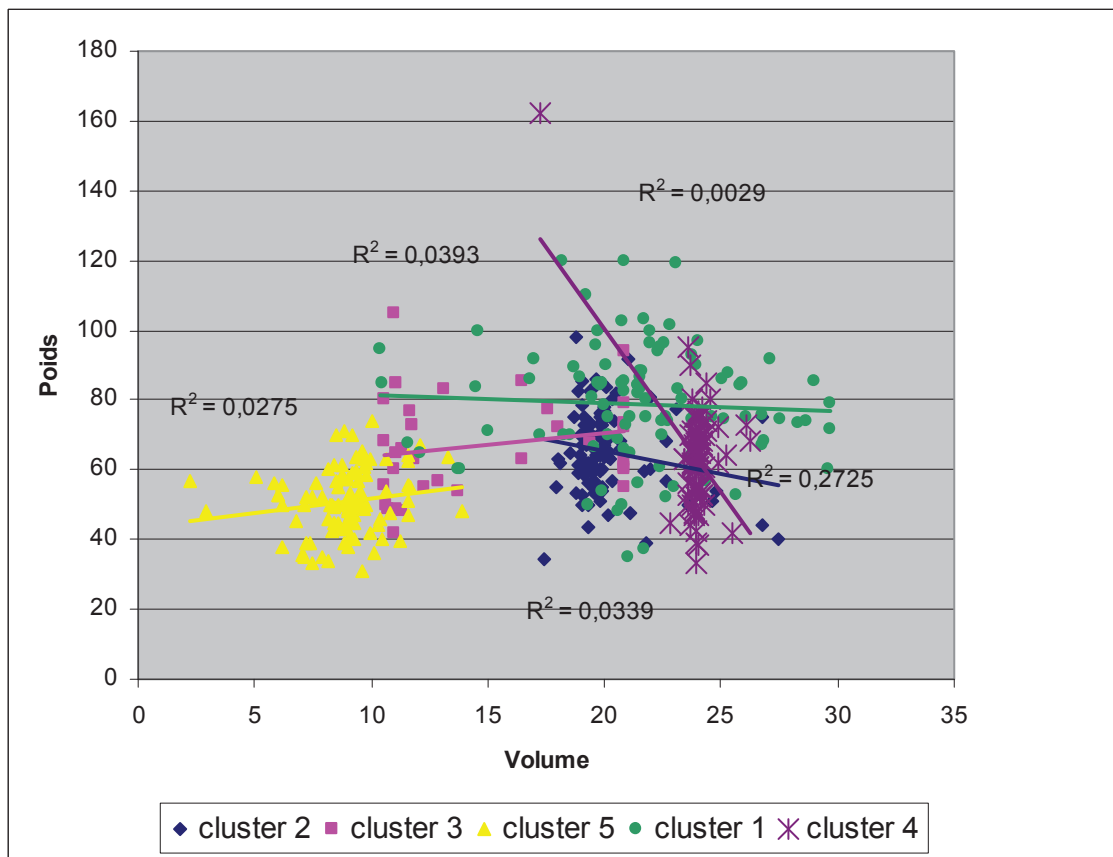


Figure 8 : lien entre volume de distribution et poids, avec subdivision

b) Variabilité de l'importance de relations

Une relation entre un paramètre peut présenter un intérêt global en terme de réduction du critère d'Akaike dans la population générale, sans que cet intérêt ne soit quantitativement identique pour tous les groupes de patients.

A titre d'illustration, dans notre étude sur l'amikacine, la relation entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine estimée s'est avérée positive dans toutes les situations testées (tous les sous-groupes et tous les modèles structurels), mais

quantitativement très fortement positive pour les sous-groupes 1 et 4 (réductions respectives de 130 et 94 points en monocompartmental, et 110 et 74 points en bicompartimental) et nettement moins intéressante pour le sous-groupe 5 (réduction de 52 et 12 points du critère d'Akaike en monocompartmental et bicompartimental).

c) Facteurs de confusion

Lorsque plusieurs relations sont identifiées entre paramètres et covariables, et que leur intégration dans le modèle est bénéfique séparément, leur intégration simultanée ne conduit par obligatoirement à l'additivité des effets bénéfiques.

La figure 9 représente la variation du critère d'Akaike lors de l'incorporation des deux relations entre paramètres et covariables décrites précédemment, pour les cinq sous-groupes de patients, selon le type de modèle considéré (monocompartmental ou bicompartimental).

Le résultat est toujours positif pour le modèle monocompartmental, mais est néfaste dans deux sous-groupes pour le modèle bicompartimental.

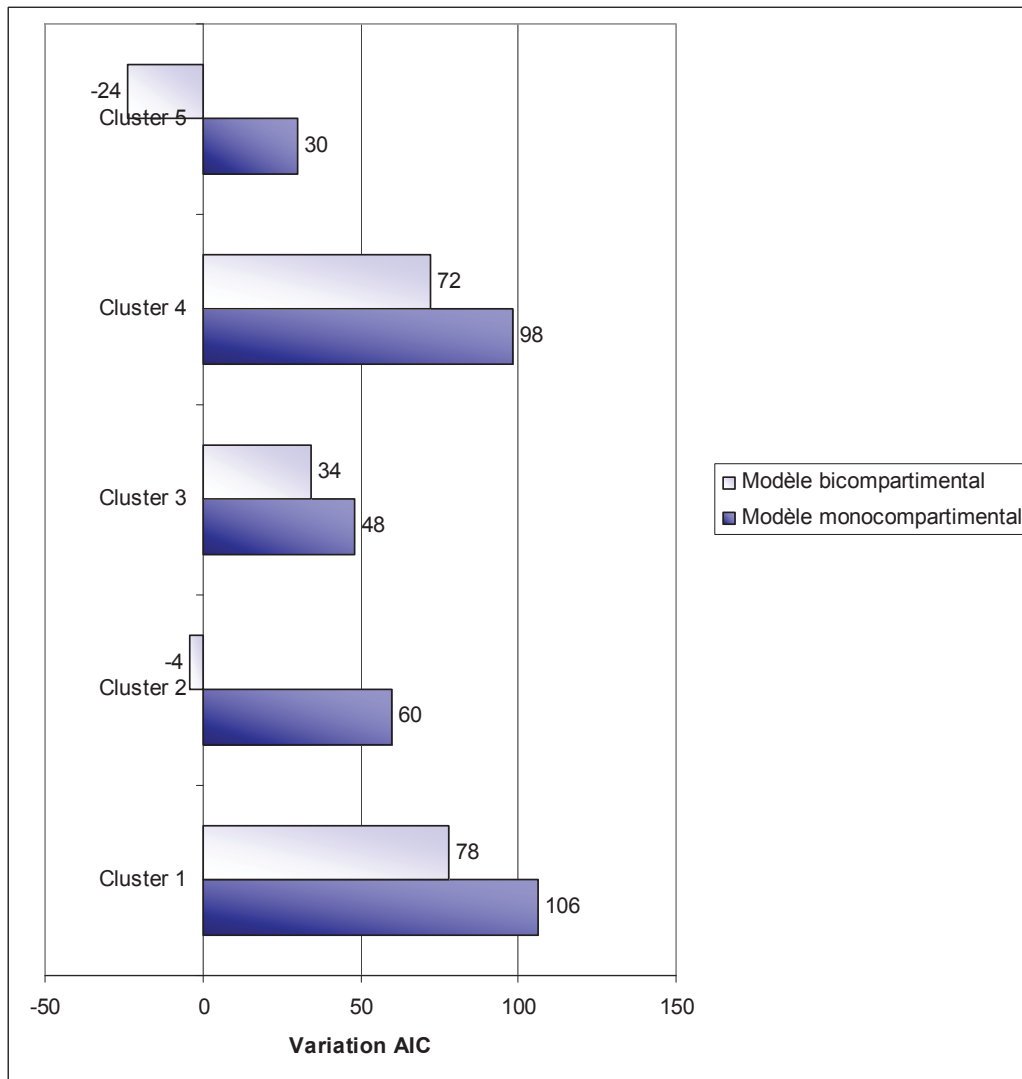


Figure 9 : variation du critère d'Akaike (AIC) lors de l'incorporation d'une relation entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine, et d'une relation entre le volume de distribution et le poids.

Les résultats de notre étude confirment un phénomène largement décrit par ailleurs (185) : l'incorporation d'une relation peut réduire ou annuler l'intérêt d'une autre relation. Ceci se manifeste par une non additivité des résultats : deux relations introduites simultanément dans un modèle ne conduisent pas forcément à une amélioration du critère de jugement égale à la somme des deux relations introduites séparément. Ainsi, dans notre analyse, l'incorporation simultanée d'une relation entre clairance et constante d'élimination, et entre volume et poids corporel ne conduit pratiquement jamais au résultat obtenu en additionnant les effets des relations séparées sur le critère d'Akaike.

Le recours à une méthodologie d'introduction des covariables de type "stepwise" peut permettre d'éviter l'incorporation à tort de relations dans le modèle. Ceci traduit également le fait que l'incorporation de covariables dans un modèle sans tenir compte de l'influence éventuelle d'autres paramètres physiologiques ou anthropométriques est une erreur.

D'une manière particulièrement intéressante, un problème similaire se pose lors du passage d'un modèle monocompartimental à un modèle bicompartimental : l'ajout de ce second compartiment influence fortement l'effet de l'introduction de relations statistiques :

- diminution de l'effet bénéfique de la relation entre clairance de la créatinine et constante d'élimination,
- augmentation de l'effet néfaste de la relation entre le poids et le volume de distribution.

De la même manière, l'apport d'un second compartiment est plus ou moins important si des relations statistiques entre covariables et paramètres sont présentes ou non dans le modèle : à mesure que davantage de contraintes sont mises sur le modèle, l'apport d'un second compartiment en terme de réduction du critère d'Akaike se restreint puis disparaît totalement. Voir la figure 10 pour illustration.

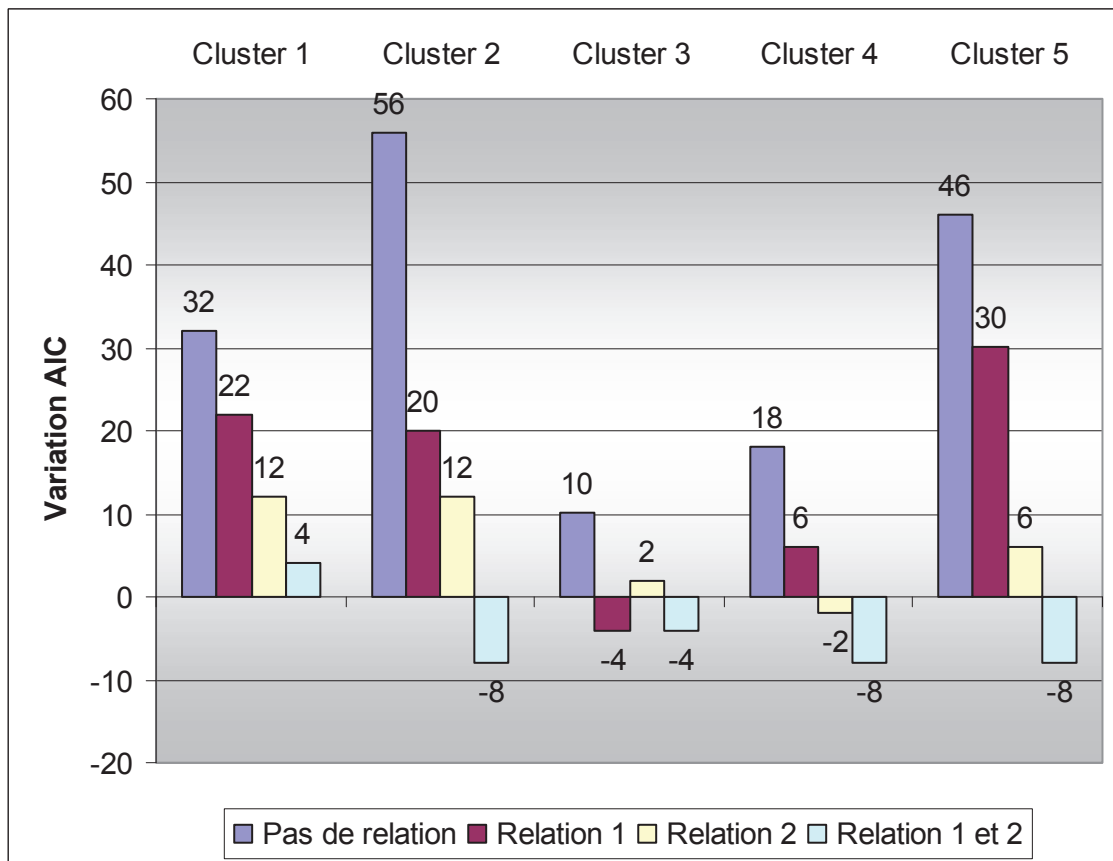


Figure 10 : variation du critère d'Akaike (AIC) lors de l'ajout d'un second compartiment

Ceci laisse à penser que le choix du modèle structurel et la recherche de relations statistiques ne devraient pas être des étapes distinctes dans une étude de pharmacocinétique de population. Ce fonctionnement par étapes distinctes est pourtant couramment pratiqué lors de travaux de modélisation.

d) Quel critère pour juger de l'intérêt de relations statistiques ?

Une analyse détaillée de l'impact de l'incorporation d'une relation statistique dans un modèle, à l'aide des indicateurs classiquement utilisés (valeur de la fonction objectif, critère d'Akaike, biais, précision, coefficient de corrélation), montre des résultats divergents selon l'indicateur considéré.

Le cas du sous-groupe 5 est illustratif : si l'on considère la relation existant entre le volume de distribution et le poids corporel, et entre la clairance de la créatinine et la constante d'élimination, les résultats sont les suivants :

- Le coefficient de corrélation entre le volume de distribution et le poids ne montre rien ($r^2=0$), alors que celui entre la clairance de la créatinine et la constante d'élimination est non négligeable ($r^2=0,38$).
- Le critère d'Akaike devient moins satisfaisant lorsque l'on introduit la relation avec le poids, et il s'améliore lorsque l'on introduit la relation avec la clairance.
- A l'inverse, le biais entre les concentrations prédites et les concentrations observées est fortement réduit lorsque le poids est introduit dans le modèle. L'incorporation de la relation avec la clairance conduit à un biais légèrement supérieur (mais toujours meilleur que sans relation statistique).
- La précision est améliorée par l'introduction de la clairance, et elle est moins bonne si l'on introduit le poids.
- Le coefficient de corrélation entre concentrations prédites et concentration observées est amélioré par l'introduction de la clairance, et est moins bon si l'on introduit le poids.

Ainsi, en introduisant une relation à priori inexistante dans ce sous-groupe entre le poids et le volume de distribution (non détectable à partir du coefficient de corrélation, de la fonction objectif, ni du critère d'Akaike), on observe tout de même une amélioration d'une partie des capacités prédictives (biais) et une dégradation des autres (précision). Cette situation a été retrouvée de la même manière dans d'autres sous-groupes.

e) Hypothèses et perspectives

Actuellement, l'incorporation de relations entre covariables et paramètres, qu'elles soient linéaires ou non linéaires, est faite le plus souvent en considérant l'ensemble des modalités observées de la covariable.

Cette approche nous semble réductrice, et parfois néfaste. En effet, cette approche occulte la possibilité qu'une relation entre une covariable et un paramètre puisse exister ou ne pas exister dans certaines fourchettes de valeurs de cette covariable, ou bien selon les valeurs prises par une ou plusieurs autres variables. De même, un lien pourrait exister pour toutes les modalités prises par une covariable mais avec une intensité variable, selon les valeurs de la covariable considérée ou bien selon les modalités prises par d'autres variables.

La modélisation de tels liens discontinus entre covariables et paramètres semble délicate. La situation est encore plus complexe si l'on considère la possibilité de l'existence de liaisons ponctuelles entre covariable et paramètre pour certaines combinaisons de modalités.

Une solution serait, au lieu de chercher à introduire une relation continue entre une covariable et un paramètre par l'intermédiaire d'une équation mathématique, de déterminer des liaisons ponctuelles entre une combinaison de valeurs de covariables et un paramètre. L'utilisation d'une méthode de filtre de liaison telle que la méthode Z serait probablement intéressante (139).

Ainsi, à un patient présentant une combinaison de modalités à un instant t correspondrait une probabilité d'existence d'un lien entre covariable et paramètre.

Cette approche est à mettre en parallèle avec celle décrite par Mallet *et al*, qui proposent un modèle utilisant les covariables mesurées (z) chez un patient pour affiner la probabilité de paramètres pharmacocinétiques (θ), sans spécifier de modèle de régression entre z et θ (186).

2. Limites principales de l'approche actuelle

Bien que les résultats obtenus soient globalement satisfaisants, et l'applicabilité de nos concepts et outils désormais bien établie, les travaux présentés ici souffrent de limites que nos futures études devront prendre en compte.

a) Complexité des modèles

Les applications développées jusqu'à maintenant se sont intéressées à des modèles (pharmacocinétiques) simples, possédant un nombre limité de compartiments, et des constantes de transfert linéaires le plus souvent.

Deux raisons principales expliquent ce choix. Tout d'abord, un des domaines de travail privilégiés de notre unité de recherche est représenté par les aminosides. Le comportement de ces antibiotiques est très bien décrit par des modèles mono et bicompartimentaux linéaires. En raison du principe de parcimonie (187), il n'est pas utile d'utiliser des modèles plus complexes pour décrire le comportement de ces médicaments.

D'autre part, l'utilisation clinique des modèles construits (prédictions individuelles des concentrations atteintes, et calcul des posologies nécessaires pour atteindre une cible préalablement définie) impose des contraintes complémentaires sur la complexité maximale des modèles utilisables. Le logiciel actuellement déployé dans l'établissement n'est pas encore à même de gérer les modèles non linéaires, ou possédant plus de deux compartiments.

L'étude de médicaments comme les glycopeptides, dont le comportement peut apparaître comme non-linéaire, ou bien d'autres antibiotiques décrits par des modèles plus complexes nécessite de dépasser cette limitation. Ceci pourra passer par une évolution de l'USC*Pack, par l'utilisation d'un autre logiciel de contrôle pour ces médicaments, ou bien par la programmation d'un contrôleur adapté à nos besoins.

b) Génération de patients fictifs

L'utilisation de techniques de simulation nécessite de pouvoir générer des nombres d'une manière aléatoire, suivant une loi de distribution donnée. Nous avons utilisé à plusieurs reprises le logiciel MATLAB pour cela : connaissant la loi de distribution, la moyenne et l'écart-type, nous pouvons générer un nombre infini de tirages.

Cependant, une des richesses de notre approche non paramétrique pour la pharmacocinétique de population est de pouvoir s'affranchir d'hypothèses sur la distribution des valeurs des paramètres pharmacocinétiques. Les résultats de cette étape sont une banque de points de support, correspondants à un jeu de paramètres associé à une probabilité. S'il est bien entendu possible de condenser cette information sous la forme d'une moyenne et d'un écart-type, cette simplification de l'information peut être préjudiciable dans l'étape de génération de données. En effet, il sera nécessaire de spécifier une loi de distribution pour ces tirages : or, nous montrons que dans certaines situations, les distributions des valeurs de paramètres pharmacocinétiques ne peuvent pas être considérées comme normales ou log-normales, et ne présentent pas de formes caractéristiques.

A titre d'illustration la figure 11 rapporte la distribution des valeurs prises par le volume de distribution pour le buflomédil, construite à partir des valeurs individuelles déterminées pour les 24 patients décrits dans l'application n°6.

Distribution des valeurs du volume de distribution

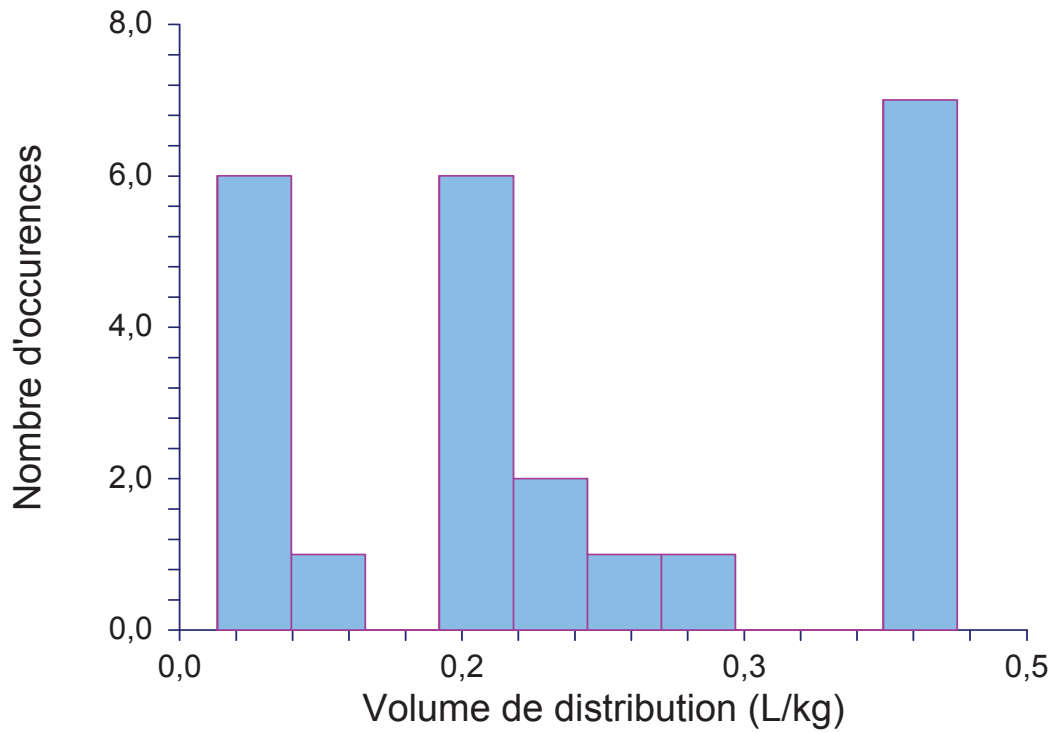


Figure 11 : Exemple de distribution (non paramétrique) des valeurs individuelles d'un paramètre pharmacocinétique

La représentation par le logiciel NPAG rapportée dans la figure 12, sous forme d'un nombre fini de jeux de paramètres et d'une probabilité, présente des similitudes avec cet histogramme.

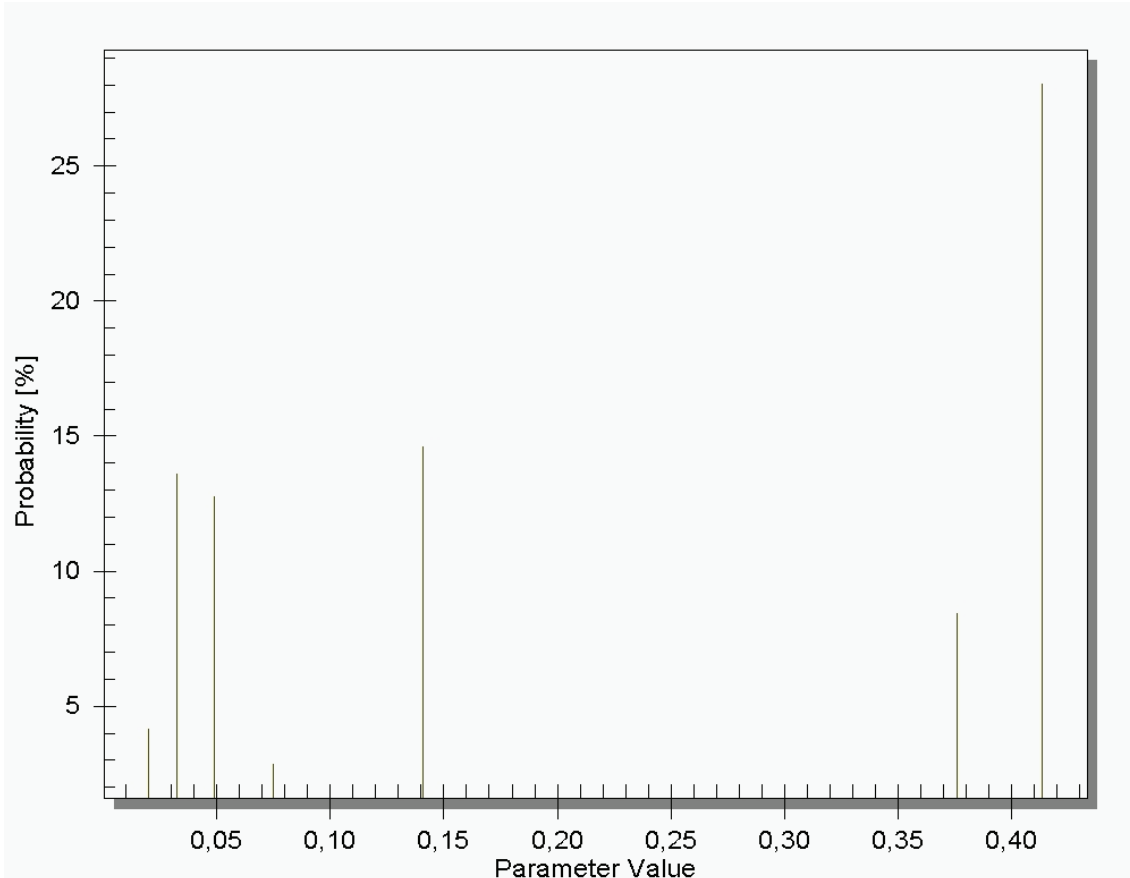


Figure 12 : distribution non paramétrique du volume de distribution établie par NPAG

A partir de cet exemple, il est aisé de comprendre qu'un tirage de valeurs dans une loi normale ne saurait rendre compte correctement de la réalité de la dispersion des valeurs.

Un travail préliminaire par Goutelle *et al.* sur différentes méthodes de génération de données pour des distributions non paramétriques a été proposé par ailleurs (188). Une des solutions serait de considérer chaque point de support comme un vecteur de valeurs de paramètres, utilisable séparément pour la génération de jeux de paramètres, en faisant une hypothèse de distribution normale autour de chacune des valeurs de ce vecteur, et en pondérant la fréquence de sélection de ce vecteur (parmi l'ensemble des vecteurs) par sa probabilité calculée par NPAG.

D'autre part, pour des raisons de simplification, nous n'avons pas tenu compte dans nos tirages de valeurs de la matrice de covariance pouvant exister entre les différents paramètres. De la même manière, les variables physiologiques et les paramètres pharmacocinétiques ont fait l'objet de tirages indépendants. Ce choix se justifie en raison de la recherche préalable, lors de l'étape de modélisation, de liens entre covariables et paramètres : les liens détectés ont été inclus dans le modèle, et les paramètres et covariables pour lesquels aucun lien n'a été mis en évidence ont été considérés comme strictement indépendants.

Enfin, il est utile de rappeler que la génération de nombres parfaitement aléatoires est un processus difficile même dans les logiciels informatiques actuels, et qu'une génération pseudo-aléatoire sera souvent utilisée et considérée comme satisfaisante. Les fonctions de MATLAB utilisées dans nos simulations reposent sur un fonctionnement pseudo-aléatoire.

c) Problématique des interfaces

Comme décrit dans les parties méthodologiques des travaux présentés plus haut, nous disposons d'outils de nature différente pour réaliser les étapes de modélisation, simulation et contrôle.

Cette multiplicité des logiciels utilisés est source de difficultés techniques, nécessitant parfois une simplification de l'information disponible, au détriment de la précision obtenue dans les étapes précédentes.

Ainsi, la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique est réalisée avec le logiciel BigNPAG, mais le modèle constitué et les distributions des valeurs de paramètres doivent être importés dans MATLAB pour l'étape de simulation. Il est nécessaire de programmer une fonction pour exploiter les équations différentielles du modèle, ainsi qu'une autre pour générer des patients fictifs. Un exemple de ces programmes est proposé en Annexes. Une simplification des informations disponibles pourra être nécessaire à ce niveau (voir point précédent).

D'autre part, l'analyse des liens entre covariables et paramètres pharmacocinétiques pourra nécessiter l'utilisation d'un logiciel de statistiques capable de réaliser des analyses multivariées.

Enfin, l'utilisation du modèle finalement retenu en clinique, c'est-à-dire pour optimiser le traitement d'un patient précis, nécessitera l'utilisation d'un autre logiciel. Ici encore, une simplification de l'information disponible pourra être nécessaire, lorsque le contrôleur utilisé n'est pas à même de gérer une distribution non paramétrique.

Cette multiplicité des logiciels expose à des limites techniques et à une dégradation de l'information, et nécessiterait le développement d'interfaces. La figure 13 schématise le grand nombre de logiciels et de passerelles nécessaires.

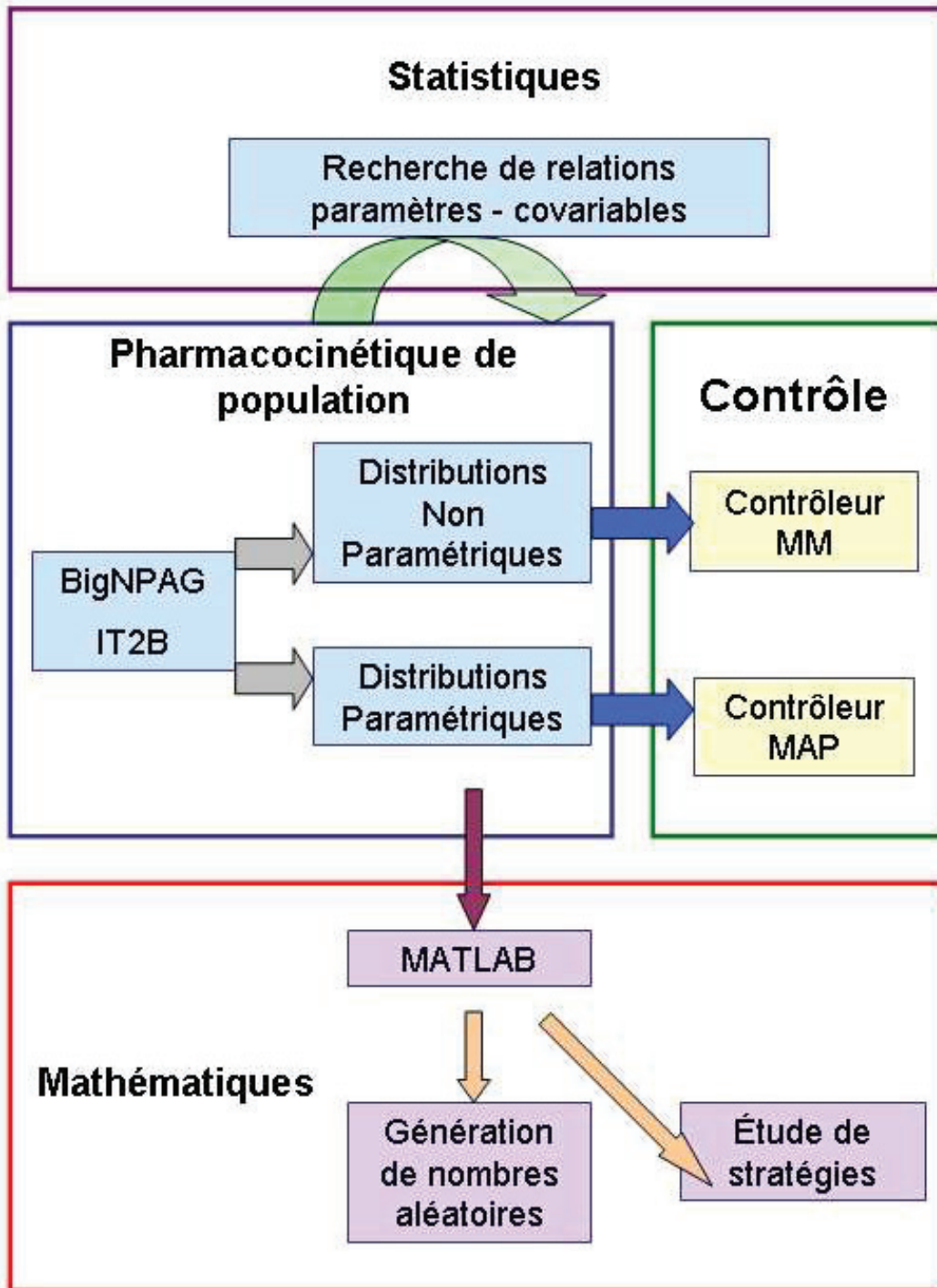


Figure 13 : logiciels et interfaces

d) Etude des covariables

L'utilisation clinique des modèles pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques fait apparaître des contraintes en terme d'information disponible : en particulier, les possibilités de mesure de concentration ou d'effet sont quantitativement limitées. D'autre part, les modèles compartimentaux n'ont pas forcément de réalité physiologique, si bien que les concentrations atteintes dans certains compartiments ne sont pas mesurables. De ce fait, l'estimation des paramètres du modèle sera faite à partir d'une information parfois très pauvre. L'utilisation de covariables, en autorisant une estimation à priori des valeurs de certains paramètres, permet une réduction de la part de variabilité non expliquée par le modèle, et facilite l'estimation des paramètres. Cependant, cette utilisation de covariables présente quelques limites.

Nous avons largement détaillé les limites conceptuelles liées à la recherche et à l'intégration de relations entre paramètres et covariables dans la première partie de cette discussion.

Un certain nombre de limites liées à nos outils ou à l'origine des données utilisées doivent néanmoins être évoquées.

(1) Limites liées à l'outil

Tout d'abord, nous avons rencontré des limites liées à l'outil utilisé. En effet, le nombre maximal de covariables stockés dans les fichiers patients utilisables simultanément est restreint, et une majorité des « emplacements » sont déjà affectés aux variables physiologiques classiques, comme le poids, l'âge, ou la clairance de la créatinine, ce qui laisse peu de place pour intégrer des variables biologiques (NFS, ionogramme, etc.), génétiques ou thérapeutiques (autres médicaments administrés). De ce fait, les relations éventuellement existantes entre paramètres du modèle et variables physiologiques ou biologiques ne pourront pas être toutes incluses dans le modèle. D'autre part, en dehors d'une observation graphique, seul le calcul du coefficient de

corrélation est proposé dans notre outil. La recherche de relations plus complexes (relations non linéaires, relations entre un paramètre et plusieurs covariables, etc.) nécessite l'exportation des paramètres individuels dans un logiciel de statistiques. A partir de ce logiciel, une analyse plus fine pourra être entreprise. Les liens statistiques éventuellement identifiés seront alors programmés dans le modèle. D'autre part, le calcul d'index dérivés des variables physiologiques classiques, tels que le BMI, le poids idéal, la surface corporelle, etc., n'est pas implémenté dans le logiciel. Enfin, l'intégration dans le modèle des relations détectées passera par une programmation manuelle dans le fichier fortran décrivant la structure du modèle. Cette étape, aisée lors de l'introduction de simples relations linéaires, devient source d'erreur lorsque des relations plus complexes sont envisagées, ou que l'on utilise des combinaisons de covariables (exemple de la surface corporelle, nécessitant l'introduction de la formule $((0.007184 * R(7) ** 0.725) * (R(2) ** 0.425))$) dans les équations différentielles, avec R(7) représentant la taille (cm) et R(2) le poids corporel (kg)).

(2) Limites liées à l'origine des données

Enfin, les travaux présentés ici sont basés sur des données recueillies en routine clinique, sans qu'il ait été possible d'obtenir des informations non nécessaires à la prise en charge des patients. Ces données peuvent de ce fait être considérées comme pauvres :

- le nombre de mesures des covariables, de même que celles de concentration ou d'effet est limité, en raison du coût et de l'inconfort qu'elles peuvent provoquer.
- la qualité de ces mesures est parfois faible. Une illustration de ce problème est la mesure du poids corporel des patients : cette covariable est fréquemment utilisée en modélisation, et sa mesure ne semble pas poser de problèmes. Cependant, en gériatrie par exemple, la pesée des patients n'est pas toujours possible, et une estimation visuelle est souvent pratiquée. Cette estimation peut être de qualité médiocre, et fortement biaisée (160).

Cette limite de la qualité des données peut être élargie au-delà du champ des covariables : les mesures de concentrations et les recueils des doses administrées sont

également très souvent entachés d'erreurs ou d'incertitude. L'estimation des paramètres (dans une population, ou pour un individu) repose sur cette information, si bien qu'il est compréhensible qu'une information de mauvaise qualité conduise à une estimation peu satisfaisante des paramètres. Dans une étude de Charpiat et collaborateurs, le type de professionnel de santé prenant en charge le recueil des données a influencé de manière significative les résultats de l'estimation des paramètres (189).

e) Variabilité intraindividuelle

Cette variabilité dont nous avons montré l'importance est actuellement peu prise en compte dans nos outils. En effet, cette source de variabilité peut être intégrée par l'intermédiaire d'un coefficient multiplicateur du polynôme d'erreur associée à la mesure (coefficient gamma). Par cet intermédiaire, en augmentant artificiellement l'incertitude de la mesure, l'algorithme pourra accepter la possibilité de mesures de concentration différentes pour une même posologie et un même patient. Cette solution n'est toutefois probablement pas optimale, et la valeur de ce coefficient multiplicateur demeure partiellement empirique.

D'autre part, cette variabilité intraindividuelle se heurte aux mêmes difficultés que celles rencontrées avec la variabilité interindividuelle. En particulier, comment prédire l'évolution des paramètres d'un patient ? Cette question n'est pas tranchée, et plusieurs pistes de réflexion peuvent être évoquées :

- Prédire l'évolution d'un paramètre à partir de l'évolution d'une covariable : de la même manière qu'une estimation à priori d'un paramètre peut être réalisée à l'aide d'une covariable (voir ci-dessus), il sera possible de suivre l'évolution d'un paramètre à l'aide d'une covariable qui lui serait liée. Ceci impose que ces deux éléments soient suffisamment liés et que les possibilités de mesures de la covariable soient nombreuses. D'autre part, l'estimation du paramètre serait contemporaine de la mesure de la covariable, et ne constituerait donc pas réellement une prédiction.

- Construire un système d'équations différentielles dans lesquelles les paramètres sont eux-mêmes variables en fonction du temps. La difficulté repose alors sur la détermination de cette équation d'un paramètre en fonction du temps.
- Utiliser une approche probabiliste, dans laquelle les valeurs prises par le paramètre dans le passé seront utilisées pour prédire l'évolution de ce paramètre :
 - o Pente de l'évolution du paramètre sur une représentation graphique en fonction du temps,
 - o Calcul d'une distribution non paramétrique, rapportant les valeurs prises par le paramètre et pondérée par le temps d'observation de cette valeur ou par sa fréquence d'observation.

f) Modélisation pharmacodynamique

La modélisation pharmacodynamique réalisée dans nos travaux n'est que très partielle : nous avons souvent fait l'hypothèse d'une relation concentration – effet, avec les limites évoquée précédemment pour cette approche. L'utilisation d'indices pharmacodynamiques est également une solution incomplète. Un modèle pharmacocinétique pharmacodynamique comprenant une approche mécaniste des effets cardiaques de la digoxine, capable de prédire le raccourcissement de la systole électromécanique en fonction de la posologie administrée, a été élaboré dans notre unité de recherche (travaux non publiés). Un exemple illustratif des travaux de modélisation incluant une partie pharmacodynamique telle qu'envisagée est représenté par les travaux sur un modèle décrivant la survenue d'anémies chez des patients traités par ribavirine, proposé par Tod et collaborateurs (190). De tels travaux nécessitent toutefois l'accès à des mesures d'effets, en plus des mesures de concentrations, et se heurtent donc aux difficultés et limites évoquées *supra*.

Ces difficultés à construire un réel modèle pharmacodynamique peuvent être partiellement expliquées par certaines particularités de l'infectiologie (voir partie I) concernant la mesure d'un effet. Cet effet est parfois binaire (décès / survie, crachats

positifs ou négatifs, etc.), rarement continu, et l'accessibilité et la fréquence des mesures demeurent critiques pour permettre l'estimation des paramètres pharmacodynamiques.

D'autre part, la variabilité d'origine pharmacodynamique n'a été que peu prise en compte dans nos simulations, pour des raisons de simplification. Cette variabilité est pourtant existante, particulièrement en infectiologie, par le biais des différences de sensibilité des souches bactériennes au sein d'une même espèce par exemple.

g) Validation des simulations

Notre approche par simulation nous permet de tester différentes stratégies thérapeutiques, ou différents scénarios d'évolution d'une pathologie. Cependant, même si elle se base sur des données mesurées, une validation sur des patients réels demeure nécessaire. Cette validation est actuellement difficilement envisageable dans nos structures de recherche.

D'autre part, le recours aux tirages aléatoires de valeurs de paramètres peut conduire à des jeux de paramètres « extrêmes » : considérées comme très peu plausibles, ces valeurs pourront conduire à des comportements aberrants sur le plan pharmacocinétique ou pharmacodynamique, ce qui nous a conduit à censurer ces valeurs, par l'intermédiaire d'un intervalle de confiance autour de la moyenne ou de la médiane par exemple. Cette censure est empirique, et une réflexion sur ce point est à mener.

3. Développements nécessaires

Ces limites conceptuelles, méthodologiques et pratiques nous conduisent au développement d'alternatives ou de compléments à nos techniques actuelles.

a) Contrôleur non linéaire

Comme nous l'avons évoqué, l'utilisation de modèles complexes et non linéaires en pratique clinique, pour l'individualisation des posologies, nécessite le recours à un contrôleur spécifique. Notre outil d'adaptation actuel en est démuné.

Il sera donc nécessaire d'adapter cet outil aux besoins actuels, ou bien recourir le cas échéant à un outil spécifique pour ces modèles-là : le logiciel ADAPT II, développé par David Z. D'Argenio et Alan Schumitzky (191) est une solution envisageable. Enfin, le développement d'un contrôleur non linéaire dans MATLAB représente une alternative possible mais coûteuse en temps.

b) Génération de nombres aléatoires

Nos techniques de génération de nombres aléatoires doivent être affinées dans deux directions :

- Comment reproduire au mieux les distributions discrètes de NPAG, et en particulier, comment gérer la covariance au niveau de chacun des points de support. Le problème des zones de probabilité nulle doit également être envisagé : doit-on exclure ces zones des tirages de valeurs, ou leur affecter une probabilité faible ? Comment s'assurer que ces zones sont le reflet d'un champ de valeurs de paramètres peu probables d'une manière générale et non de l'absence ponctuelle de sujets possédant ce type de valeurs dans l'échantillon de patients utilisé dans l'étape de pharmacocinétique de population.
- Comment gérer au mieux les valeurs extrêmes lors des tirages aléatoires.

c) Covariables

Notre réflexion sur la nature des liens entre covariables et paramètres pharmacocinétiques doit être poussée plus loin, en particulier une étude devra être faite concernant l'intérêt des tests de liaison tels que le Z, pour déterminer les covariables à intégrer. La recherche de liaisons discontinues, imaginée lors de l'étude ayant utilisé le partitionnement de données sur une population de patients traités par amikacine sera poursuivie.

Enfin, une méthode d'intégration des covariables de types « interactions médicamenteuses » dans nos modèles pharmacocinétiques le nécessitant sera recherchée. La possibilité d'une approche mécaniste du processus d'interaction sera envisagée en premier lieu.

d) Pharmacodynamie

La modélisation pharmacodynamique, actuellement peu développée dans nos travaux, est un axe prioritaire de développement pour nos futures études. La modélisation de l'efficacité sera bien entendu envisagée lorsque possible, mais la modélisation de la toxicité représente d'ores et déjà une part de nos travaux actuels.

e) Méthodologie

Enfin, nous envisageons de poursuivre l'application de méthodes statistiques, ou provenant des sciences de l'ingénieur, à la modélisation. Ce croisement des disciplines s'avère, selon nous, particulièrement à même d'apporter un point de vue différent et de nouveaux outils pour mieux appréhender (et dépasser) les limites actuelles de la modélisation en thérapeutique. Citons pour illustration les outils suivants :

- Le partitionnement de données (141, 145)
- Les réseaux de neurones bayésiens (192)
- Les algorithmes génétiques (193, 194)

4. Conclusion

Aux questions initiales posées en introduction de ce travail (Quel impact de la variabilité sur la prise en charge des patients, Comment décrire cette variabilité et utiliser cette information, et Comment évaluer les stratégies thérapeutiques au regard de cette variabilité ?), nos travaux apportent une réponse partielle.

La variabilité intra et interindividuelle est un constat quotidien pour les cliniciens. Ce constat s'accompagne de difficultés thérapeutiques. S'appuyer sur des recommandations officielles peut sembler rassurant. Encore faut-il qu'elles soient rigoureuses.

Nous avons montré successivement, en nous basant sur des méthodes et outils validés, que cette variabilité ne peut être ignorée, et qu'il est possible de la décrire par l'intermédiaire de modèles.

Cette construction mathématique, pouvant coupler une conception mécaniste et probabiliste des événements, autorise une vision dynamique des processus pharmacocinétiques et pharmacodynamiques engagés. Elle représente également un moyen de stocker, de condenser l'information provenant de patients différents, reflet de la population dont ils sont issus.

Les modèles obtenus pourront par la suite être exploités, au-delà d'une simple description des phénomènes pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques, et de description de la variabilité des sujets. Deux applications majeures peuvent ainsi être citées :

- Le contrôle adaptatif des posologies, qui permet de déterminer la posologie la plus à même de permettre à un patient précis d'atteindre un objectif thérapeutique préalablement fixé.
- L'étude de l'intérêt de stratégies thérapeutiques, aux travers de techniques de simulation.

Cette dernière application a fait l'objet de différentes études détaillées plus haut dans cette thèse, et nous a permis de montrer l'intérêt supérieur de certains schémas thérapeutiques de gentamicine, de démontrer la faiblesse de certaines recommandations actuelles pour l'amikacine, ou de confirmer la relative validité des recommandations de réduction de posologie du buflomédil chez l'insuffisant rénal.

De nombreuses limites restent à franchir tant au niveau méthodologique, conceptuel, que pratique, et des avancées sont attendues dans ces domaines. Les développements à venir, dans le champ de l'infectiologie mais également de la cancérologie ou la neurologie, devront profiter de ces avancées pour optimiser au quotidien la sécurité des patients et l'efficacité des traitements médicamenteux.

F. Travaux publiés

1. Articles

Evaluation of various gentamicin dosage regimens in geriatric patients. A simulation study.

Bourguignon L, Goutelle S, Burdin de Saint Martin J, Maire P, Ducher M.
Fund Clin Pharmacol, 2009. Sous presse

Pharmacocinétique de l'amikacine chez l'adulte : une hétérogénéité qui remet en cause le calcul de la dose basé sur le poids.

Amikacin Pharmacokinetics in Adults: a Variability That Question the Dose Calculation Based on Weight

Bourguignon L, Goutelle S, Gérard C, Guillermet A, Burdin de Saint Martin J, Maire P, Ducher M.

Thérapie 2009 Janvier-Février; 64 (1).

Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of cisplatin renal toxicity in cancer patients

Laurent Bourguignon, Anne Guillermet, Sylvain Goutelle, Olivier Tredan, Bertrand Favier

Cancer Chemotherapy and Pharmacology : soumis

2. Communications

Bourguignon L, Djian C. **Modélisation pharmacocinétique du buflomédil et toxicité chez le sujet âgé.** 4^{ème} Rencontres Convergence Santé Hôpital, Reims, 2009.

Bourguignon L, Goutelle S, Bertrand N, Marques C, Guerreiro S, Maire P. **Evaluation d'un schéma posologique de gentamicine par simulations de Monte Carlo.** HOPIPHARM, 2006, Deauville.

C. Gerard, M. Hellot, L. Bourguignon, P. Maire, M. Ducher. **Amikacine chez l'adulte : faut-il utiliser le poids corporel pour calculer la dose ?** 27e Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI), Paris, 2007

Bibliographie

1. Dictionnaire de Médecine Flammarion. 3ème édition ed. Paris: Flammarion; 1989.
2. InVS. Paludisme; 2008.
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/paludisme/default.htm>.
3. InVS. Peste. Situation mondiale. 8 janvier 2008.; 2008.
http://www.invs.sante.fr/international/notes/peste_final_2007.pdf.
4. AFSSET. Agents Biologiques et Maladies Infectieuses Emergentes; 2006.
5. InVS. Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000: Département des maladies infectieuses; 2002. <http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>.
6. Goubau P, Pellegrims E, van Gompel A. Repères en microbiologie: Garant; 2000.
7. Brooks G, Carroll K, Jawetz E, Butel J, Morse S. Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology: McGraw-Hill; 2007.
8. Garnier M, Delamare V, Delamare J, Delamare T. Dictionnaire des termes de médecine. 26th ed. Paris: Maloine; 2000.
9. Huang SH, Zhou W, Jong A. Focal point theory models for dissecting dynamic duality problems of microbial infections. J Biomed Biotechnol 2008;2008:856314.
10. Rom WN, Garay SM. Tuberculosis. Second ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
11. Tavassoli M. The cell theory: a foundation to the edifice of biology. Am J Pathol 1980;98(1):44.
12. Turner W. The Cell Theory, Past and Present. J Anat Physiol 1890;24(Pt 2):253-87.
13. Salton M, Kim K. Structure. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th ed. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
14. Tipper DJ. Mode of action of beta-lactam antibiotics. Pharmacol Ther 1985;27(1):1-35.

15. Green DW. The bacterial cell wall as a source of antibacterial targets. *Expert Opin Ther Targets* 2002;6(1):1-19.
16. Shakil S, Khan R, Zarrilli R, Khan AU. Aminoglycosides versus bacteria--a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *J Biomed Sci* 2008;15(1):5-14.
17. Tenson T, Mankin A. Antibiotics and the ribosome. *Mol Microbiol* 2006;59(6):1664-77.
18. Gore J, Bryant Z, Stone MD, Nollmann M, Cozzarelli NR, Bustamante C. Mechanochemical analysis of DNA gyrase using rotor bead tracking. *Nature* 2006;439(7072):100-4.
19. Gellert M, Mizuuchi K, O'Dea M, Nasht H. DNA gyrase: An enzyme that introduces superhelical turns into DNA. 1976.
20. Ritschel WA. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. 3 ed: Drug Intelligence Publications, Inc.; 1986.
21. Bourguignon L, Golfier L, Chatillon F, Bontemps H, Brantus J. Interaction entre l'acénocoumarol et la rifampicine: présentation d'un cas et des mécanismes pharmacocinétiques mis en jeu. *Journal de pharmacie clinique(Paris)* 2006;25(2):105-109.
22. De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(14):1135-51.
23. Grillot M, Maire PH, Confesson MA, Cogoluenhes V, Pivot C, Druguet M, et al. [Adaptive control of therapeutics using amikacin in very old patients: retrospective analysis of efficacy and toxicity]. *Pathol Biol (Paris)* 1994;42(3):247-53.
24. Kashuba AD, Bertino JS, Jr., Nafziger AN. Dosing of aminoglycosides to rapidly attain pharmacodynamic goals and hasten therapeutic response by using individualized pharmacokinetic monitoring of patients with pneumonia caused by gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(7):1842-4.
25. Mouton JW, Vinks AA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of antibacterials in vitro and in vivo using bacterial growth and kill kinetics: the minimum inhibitory concentration versus stationary concentration. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(2):201-10.

26. Dudley M. Commentary on dual individualization with antibiotics. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, editors. Applied pharmacokinetics: principles of therapeutics drug monitoring. Vancouver; 1992.
27. Rotschafer JC, Zabinski RA, Walker KJ. Pharmacodynamic factors of antibiotic efficacy. *Pharmacotherapy* 1992;12(6 Pt 2):64S-70S.
28. Schentag JJ, Nix DE, Adelman MH. Mathematical examination of dual individualization principles (I): Relationships between AUC above MIC and area under the inhibitory curve for cefmenoxime, ciprofloxacin, and tobramycin. *Diap* 1991;25(10):1050-7.
29. Schentag J, Ballow C, Paladino J, Nix D. Dual individualization with antibiotics: integrated antibiotic management strategies for use in hospitals. *Applied pharmacokinetics*. 3rd ed. Vancouver (WA): Applied Therapeutics, Inc 1992:1-20.
30. Mouton JW, Dudley M, Cars O, Derendorf HC, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;55:601-607.
31. Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26(1):1-12.
32. Dalla Costa T. AUIC--a general target for the optimization of dosing regimens of antibiotics? *The Annals of Pharmacotherapy* 1996;30(9):1024-1028.
33. Dudley MN. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics with special reference to the fluoroquinolones. *Am J Med* 1991;91(6A):45S-50S.
34. Schentag J, Nix D, Forrest A. Pharmacodynamics of the fluoroquinolones. *Quinolone antimicrobial agents* 1993:259-271.
35. Corvaisier S, Maire PH, Bouvier d'Yvoire MY, Barbaut X, Bleyzac N, Jelliffe RW. Comparisons between antimicrobial pharmacodynamic indices and bacterial killing as described by using the Zhi model. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(7):1731-7.
36. Fluckiger U, Segessenmann C, Gerber AU. Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem in a human-adapted mouse model. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(9):1905-10.
37. Verhulst P. Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population. *Mem. Acad. Sci. Lett. Belg* 1845;18(1).

38. Zhi JG, Nightingale CH, Quintiliani R. Microbial pharmacodynamics of piperacillin in neutropenic mice of systematic infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pharmacokinet Biopharm* 1988;16(4):355-75.
39. Zhi J, Nightingale CH, Quintilini R. A pharmacodynamic model for the activity of antibiotics against microorganisms under nonsaturable conditions. *J Pharm Sci* 1986;75:1063-1067.
40. Bernard C. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Paris: Garnier-Flammarion, 1966; 1865.
41. Hilmer SN. ADME-tox issues for the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(10):1321-31.
42. Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci* 1999;88(1):1-7.
43. Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005;1(3):447-71.
44. Dawes M, Chowiencyk PJ. Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(6):819-26.
45. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(3):143-57.
46. Belle DJ, Singh H. Genetic factors in drug metabolism. *Am Fam Physician* 2008;77(11):1553-60.
47. Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(8):1065-74.
48. Lam YW, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1997;32(1):30-57.
49. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(12):1147-61.
50. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med* 2009;24(1):1-10.
51. Ensom MH, Chang TK, Patel P. Pharmacogenetics: the therapeutic drug monitoring of the future? *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):783-802.

52. Kukreti R, Bhatnagar P, C BR, Gupta S, Madan B, Das C, et al. Beta(2)-adrenergic receptor polymorphisms and response to salbutamol among Indian asthmatics*. *Pharmacogenomics* 2005;6(4):399-410.
53. Ortega VE, Hawkins GA, Peters SP, Bleecker ER. Pharmacogenetics of the beta 2-adrenergic receptor gene. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27(4):665-84; vii.
54. Pacanowski MA, Gong Y, Cooper-Dehoff RM, Schork NJ, Shriver MD, Langaee TY, et al. beta-adrenergic receptor gene polymorphisms and beta-blocker treatment outcomes in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(6):715-21.
55. Sinxadi P, Blockman M. Warfarin resistance. *Cardiovasc J Afr* 2008;19(4):215-7.
56. Rowland M, Sheiner L, Steimer J. *Variability in Drug Therapy: Description, Estimation and Control - A SANDOZ Workshop*: Raven Press; 1985.
57. Evans W, Schentag J, Jusko W. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3 ed: Applied Therapeutics, Inc.; 1992.
58. Maire P. Amikacine chez le sujet âgé : aide à la décision. *La Lettre de l'Infectiologue* 1995;Hors série:31-3.
59. Bressolle F, Gouby A, Martinez JM, Joubert P, Saissi G, Guillaud R, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(7):1682-9.
60. Bacopoulou F, Markantonis S, Pavlou E, Adamidou M. A study of once-daily amikacin with low peak target concentrations in intensive care unit patients: Pharmacokinetics and associated outcomes. *Journal of Critical Care* 2003;18(2):107-113.
61. Tod M, Lortholary O, Seytre D, Semaoun R, Uzzan B, Guillevin L, et al. Population pharmacokinetic study of amikacin administered once or twice daily to febrile, severely neutropenic adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(4):849-56.
62. Romano S, Fdez de Gatta MM, Calvo MV, Caballero D, Dominguez-Gil A, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1999;44(2):235-42.
63. Vincent S, Maire P, Bataillard T, Denjean E, Ducrozet P, Laffont A, et al. Individual variability of pharmacokinetic parameters of amikacin in the elderly: retrospective studies. *Pathol Biol (Paris)* 1996;44(7):667-74.

64. van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999;21(1):63-73.
65. Jelliffe R, Schumitzky A, Van Guilder M. Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Modeling: Parametric and Nonparametric Methods. *Therapeutic drug monitoring* 2000;22(3):354.
66. Jelliffe RW, Maire P, Sattler F, Gomis P, Tahani B. Adaptive control of drug dosage regimens: basic foundations, relevant issues, and clinical examples. *Int. J. Biomed. Comput.* 1994;36:1-23.
67. Jelliffe RW, Schumitzky A, Bayard D, Milman M, Van Guilder M, Wang X, et al. Model-based, goal-oriented, individualised drug therapy. Linkage of population modelling, new 'multiple model' dosage design, bayesian feedback and individualised target goals. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(1):57-77.
68. Matzke G. Vancomycin. *Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Applied Therapeutics, Vancouver* 1992;15:1-15.
69. Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L, Nalda-Molina R, Tobin C, et al. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(3):333-40.
70. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Mansfield DL, Dana A, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(2):388-95.
71. Lodise TP, Jr., Lomaestro B, Rodvold KA, Danziger LH, Drusano GL. Pharmacodynamic profiling of piperacillin in the presence of tazobactam in patients through the use of population pharmacokinetic models and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(12):4718-24.
72. Charles BG, Preechagoon Y, Lee TC, Steer PA, Flenady VJ, Debuse N. Population pharmacokinetics of intravenous amoxicillin in very low birth weight infants. *J Pharm Sci* 1997;86(11):1288-92.
73. Simon N, Dussol B, Sampol E, Purgus R, Brunet P, Lacarelle B, et al. Population pharmacokinetics of ceftriaxone and pharmacodynamic considerations in haemodialysed patients. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(5):493-501.

74. Viberg A, Lannergard A, Larsson A, Cars O, Karlsson MO, Sandstrom M. A population pharmacokinetic model for cefuroxime using cystatin C as a marker of renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(3):297-303.
75. Urien S, Laurent N, Barre J, Druguet M, Bouvier D'yvoire M, Maire P. Pharmacokinetic modelling of cefotaxime and desacetylcefotaxime--a population study in 25 elderly patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(1):11-6.
76. Roos JF, Lipman J, Kirkpatrick CM. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftazidime in critically ill patients against Gram-negative bacteria. *Intensive Care Med* 2007;33(5):781-8.
77. Hall KW, Nightingale CH, Gibaldi M, Nelson E, Bates TR, DiSanto AR. Pharmacokinetics of erythromycin in normal and alcoholic liver disease subjects. *J Clin Pharmacol* 1982;22(7):321-5.
78. Peloquin CA, Jaresko GS, Yong CL, Keung AC, Bulpitt AE, Jelliffe RW. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(12):2670-9.
79. Peloquin CA, Bulpitt AE, Jaresko GS, Jelliffe RW, Childs JM, Nix DE. Pharmacokinetics of ethambutol under fasting conditions, with food, and with antacids. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(3):568-72.
80. Zhu M, Burman WJ, Starke JR, Stambaugh JJ, Steiner P, Bulpitt AE, et al. Pharmacokinetics of ethambutol in children and adults with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(11):1360-7.
81. Levy G. Relationship between Rate of Elimination of Tubocurarine and Rate of Decline of Its Pharmacological Activity. *Br J Anaesth* 1964;36:694-5.
82. Levy G. Kinetics of pharmacologic effects. *Clin Pharmacol Ther* 1966;7(3):362-72.
83. Clark A. *General pharmacology*: Springer Berlin; 1937.
84. Clark A. *The mode of action of drugs on cells*: The Williams & Wilkins company; 1933.
85. Kenakin T. Principles: receptor theory in pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(4):186-92.

86. Mager DE, Wyska E, Jusko WJ. Diversity of mechanism-based pharmacodynamic models. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2003;31(5):510-8.
87. Csajka C, Verotta D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling: history and perspectives. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2006;33(3):227-79.
88. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25(3):358-71.
89. Dahlstrom BE, Paalzow LK, Segre G, Agren AJ. Relation between morphine pharmacokinetics and analgesia. *J Pharmacokinet Biopharm* 1978;6(1):41-53.
90. Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinet Biopharm* 1993;21(4):457-78.
91. Bayes T. An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*; 1763.
92. Nedler J, Mead R. A simple method for function minimization. *Comput. Journal* 1965;7:308.
93. Caceci M, Cacheris W. Fitting Curves to Data. *Byte* 1984:340-362.
94. Caillon J, Juvin ME, Pirault JL, Drugeon HB. [Bactericidal effect of daptomycin (LY 146032) compared with vancomycine and teicoplanin against gram-positive bacteria]. *Pathol Biol (Paris)* 1989;37(5 Pt 2):540-8.
95. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995;28(2):143-60.
96. Knudsen JD, Fuursted K, Raber S, Espersen F, Frimodt-Moller N. Pharmacodynamics of glycopeptides in the mouse peritonitis model of *Streptococcus pneumoniae* or *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(5):1247-54.
97. Davani S, Muret P, Royer B, Hoen B, Kantelip JP. [Interest in therapeutic drug monitoring of the main antibiotics]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2002;60(6):655-61.
98. Lortholary O, Tod M, Rizzo N, Padoin C, Biard O, Casassus P, et al. Population pharmacokinetic study of teicoplanin in severely neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(5):1242-7.

99. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989;5(5):303-11; discussion 312-3.
100. Jelliffe RW, Jelliffe SM. Estimation of creatinine clearance from changing serum-creatinine levels. *Lancet* 1971;2(7726):710.
101. Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol* 2002;22(4):320-4.
102. Leary R, Jelliffe RW, Schumitzky A. New Advances in Nonparametric PK/PD Population Modeling. In: 10th Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe; 2001; Basel, Switzerland; 2001.
103. Bertholle-Bonnet V, Bleyzac N, Galambrun C, Mialou V, Bertrand Y, Souillet G, et al. Influence of underlying disease on busulfan disposition in pediatric bone marrow transplant recipients: a nonparametric population pharmacokinetic study. *Ther Drug Monit* 2007;29(2):177-84.
104. Bustad A, Terziivanov D, Leary R, Port R, Schumitzky A, Jelliffe R. Parametric and nonparametric population methods: their comparative performance in analysing a clinical dataset and two Monte Carlo simulation studies. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(4):365-83.
105. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans. Automat. Contr.* 1974;19:716-723.
106. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981;9(4):503-12.
107. Reed MD, Yamashita TS, Myers CM, Blumer JL. The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(6):789-96.
108. Steer JA, Papini RP, Wilson AP, Dhillon S, Hichens MF, McGrouther DA, et al. Pharmacokinetics of a single dose of teicoplanin in burn patients. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(3):545-53.
109. Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(3):167-83.
110. Bourguignon L, Goutelle S, Burdin de Saint Martin J, Guillermet A, Ducher M, Maire P. Bases rationnelles de la modélisation en thérapeutique. De la création du modèle à son utilisation en pratique clinique. Application à l'antibiothérapie. Lyon: Jacques André Editeur; 2008.

111. Burton ME, Ash CL, Hill DP, Jr., Handy T, Shepherd MD, Vasko MR. A controlled trial of the cost benefit of computerized bayesian aminoglycoside administration. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49(6):685-94.
112. Fernandez de Gatta MD, Calvo MV, Hernandez JM, Caballero D, San Miguel JF, Dominguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60(3):332-40.
113. Le Meur Y, Buchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(11):2496-503.
114. Linares J. The VISA/GISA problem: therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 4:8-15.
115. Perl TM. The threat of vancomycin resistance. *Am J Med* 1999;106(5A):26S-37S; discussion 48S-52S.
116. Lindeman RD. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis* 1990;16(4):275-82.
117. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(4):278-85.
118. Saleh Mghir A, Claude Cremieux A, Bleton R, Ismael F, Manteau M, Dautrey S, et al. Efficacy of teicoplanin and autoradiographic diffusion pattern of [¹⁴C] teicoplanin in experimental *Staphylococcus aureus* infection of joint prostheses. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1998;42(11):2830-2835.
119. Dagnelie P. *Statistique théorique et appliquée: 2. Inférence statistique à 1 et 2 dimensions*: De Boeck Université; 2006.
120. Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32(6):669-70.
121. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977;5(5):445-79.

122. Jonsson EN, Wade JR, Karlsson MO. Comparison of some practical sampling strategies for population pharmacokinetic studies. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996;24(2):245-63.
123. Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(4):255-64.
124. Roe DJ. Comparison of population pharmacokinetic modeling methods using simulated data: results from the Population Modeling Workgroup. *Stat Med* 1997;16(11):1241-57; discussion 1257-62.
125. Jelliffe R. Goal-oriented, model-based drug regimens: setting individualized goals for each patient. *Ther Drug Monit* 2000;22(3):325-9.
126. Vozeh S, Steimer JL, Rowland M, Morselli P, Mentre F, Balant LP, et al. The use of population pharmacokinetics in drug development. *Clin Pharmacokinet* 1996;30(2):81-93.
127. Sheiner LB, Steimer JL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:67-95.
128. Aarons L, Karlsson MO, Mentre F, Rombout F, Steimer JL, van Peer A. Role of modelling and simulation in Phase I drug development. *Eur J Pharm Sci* 2001;13(2):115-22.
129. Rombout F, Aarons L, Karlsson M, Man A, Mentre F, Nygren P, et al. Modelling and simulation in the development and use of anti-cancer agents: an underused tool? *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2004;31(6):419-40.
130. Holford NH, Kimko HC, Monteleone JP, Peck CC. Simulation of clinical trials. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:209-34.
131. Gieschke R, Steimer JL. Pharmacometrics: modelling and simulation tools to improve decision making in clinical drug development. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000;25(1):49-58.
132. Dictionnaire VIDAL. Paris: Editions du Vidal; 2008.
133. AFSSaPS. Pharmacovigilance et la sécurité d'emploi du buflomédil: AFSSaPS; 2006. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Pharmacovigilance-et-la-securite-d-emploi-du-buflomedil/%28language%29/fre-FR>. 22/09/2009

134. Garraffo R, Drugeon HB, Dellamonica P, Bernard E, Lapalus P. Determination of optimal dosage regimen for amikacin in healthy volunteers by study of pharmacokinetics and bactericidal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(4):614-21.
135. Pivot-Dumarest C, Deweerdt C, Troncy J, Sorensen P, Roux D, Maire P. [Assessment of pharmacokinetic parameters of amikacin in a group of neutropenic patients in onco-hematology]. *Pathol Biol (Paris)* 1996;44(4):299-305.
136. Zaske DE, Strate RG, Kohls PR. Amikacin pharmacokinetics: wide interpatient variation in 98 patients. *J Clin Pharmacol* 1991;31(2):158-63.
137. Zaske DE. Aminoglycosides. In: Therapeutics A, editor. *Applied Pharmacokinetics*. Vancouver; 1992.
138. Bauer LA, Blouin RA, Griffen WO, Jr., Record KE, Bell RM. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1980;37(4):519-22.
139. Ducher M, Maire P, Cerutti C, Bourhis Y, Foltz F, Sorensen P, et al. Renal elimination of amikacin and the aging process. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(12):947-53.
140. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916(17):863-71.
141. Jain A, Murty M, Flynn P. Data Clustering: A Review. *ACM Computing Surveys* 1999;31:264-323.
142. Bourgoin A, Martin C. [Pharmacokinetic and pharmacodynamic bases of empirical antibiotic therapy]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23(6):626-30.
143. Belfayol L, Talon P, Eveillard M, Alet P, Fauvelle F. Pharmacokinetics of once-daily amikacin in pediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 1996;2(3):186-191.
144. Mentre F, Mallet A. Handling covariates in population pharmacokinetics. *International journal of bio-medical computing* 1994;36(1-2):25.
145. Semmar N, Bruguerolle B, Boullu-Ciocca S, Simon N. Cluster analysis: an alternative method for covariate selection in population pharmacokinetic modeling. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2005;32(3-4):333-58.
146. Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc* 1999;74(5):519-28.

147. Smith CR, Maxwell RR, Edwards CQ, Rogers JF, Lietman PS. Nephrotoxicity induced by gentamicin and amikacin. *Johns Hopkins Med J* 1978;142(3):85-90.
148. Hadj-Aissa A, Dumarest C, Maire P, Pozet N. Renal function in the elderly. *Nephron* 1990;54(4):364-5.
149. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155(1):93-9.
150. Triggs E, Charles B. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(4):331-41.
151. Mohan M, Batty KT, Cooper JA, Wojnar-Horton RE, Ilett KF. Comparison of gentamicin dose estimates derived from manual calculations, the Australian 'Therapeutic Guidelines: Antibiotic' nomogram and the SeBA-GEN and DoseCalc software programs. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(5):521-7.
152. Gilbert D. Aminoglycosides. In: Livingston C, editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York, USA; 1995. p. 276-306.
153. Murry KR, McKinnon PS, Mitrzyk B, Rybak MJ. Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. *Pharmacotherapy* 1999;19(11):1252-60.
154. Rybak M, Abate B, Kang S, Ruffing M, Lerner S, Drusano G. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1999;43(7):1549-1555.
155. Demczar D, Nafziger A, Bertino Jr J. Pharmacokinetics of gentamicin at traditional versus high doses: implications for once-daily aminoglycoside dosing. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1997;41(5):1115.
156. Bakri F, Pallett A, Smith A, Duncombe A. Once-daily versus multiple-daily gentamicin in empirical antibiotic therapy of febrile neutropenia following intensive chemotherapy. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy: Br Soc Antimicrob Chemo*; 2000. p. 383-386.
157. Giamarellou H, Yiallourous K, Petrikkos G, Moschovakis E, Vavouraki E, Voutsinas D, et al. Comparative kinetics and efficacy of amikacin administered once or

- twice daily in the treatment of systemic gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(suppl C):73-9.
158. Bates R, Nahata M. Once-daily administration of aminoglycosides. *The Annals of pharmacotherapy* 1994;28(6):757-766.
159. Karachalios G, Houpas P, Tziviskou E, Papalimneou V, Georgiou A, Karachaliou I, et al. Prospective randomized study of once-daily versus twice-daily amikacin regimens in patients with systemic infections. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 1998;36(10):561-564.
160. Goutelle S, Bourguignon L, Bertrand-Passeron N, Jelliffe RW, Maire P. Visual estimation of patients' body weight in hospital: the more observers, the better? *Pharm World Sci* 2009;31(4):422-5.
161. Rosario MC, Thomson AH, Jodrell DI, Sharp CA, Elliott HL. Population pharmacokinetics of gentamicin in patients with cancer. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(3):229-36.
162. Matthews I, Kirkpatrick C, Holford N. Quantitative justification for target concentration intervention--parameter variability and predictive performance using population pharmacokinetic models for aminoglycosides. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(1):8-19.
163. Jelliffe RW. Estimation of creatinine clearance when urine cannot be collected. *Lancet* 1971;1(7706):975-6.
164. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
165. Etzel JV, Nafziger AN, Bertino JS, Jr. Variation in the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in patients with pleural effusions and hypoalbuminemia. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(3):679-81.
166. Wagner JG, Metzler CM. Prediction of blood levels after multiple doses from single-dose blood level data: data generated with two-compartment open model analyzed according to the one-compartment open model. *J Pharm Sci* 1969;58(1):87-92.
167. Vandemergel X, Biston P, Lenearts L, Marecaux G, Daune M. Buflomedil poisoning: a potentially life-threatening intoxication. *Intensive Care Med* 2000;26(11):1713.

168. Piriou V, Jacques D, Guerin C, Thouret JM, Combourieu E, Fournier G. [Severe acute buflomedil poisoning]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995;14(5):432-4.
169. Forfar-Bares I, Pehourcq F, Jarry C. Rapid HPLC measurement of buflomedil in plasma in poisoning cases. *Biomed Chromatogr* 2002;16(7):482-5.
170. Blain H, Jeandel C. [Myoclonic coma and severe cardiac insufficiency in a patient with arteritis]. *Rev Med Interne* 2001;22 Suppl 2:247s-249s.
171. Panteghini M. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008;241:84-8.
172. Delanghe JR, Cobbaert C, Galteau MM, Harmoinen A, Jansen R, Kruse R, et al. Trueness verification of actual creatinine assays in the European market demonstrates a disappointing variability that needs substantial improvement. An international study in the framework of the EC4 creatinine standardization working group. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(9):1319-25.
173. Wade WE, Spruill WJ. New serum creatinine assay standardization: implications for drug dosing. *Ann Pharmacother* 2007;41(3):475-80.
174. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Delanghe J, De Bacquer D, et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):77-83.
175. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52(1):5-18.
176. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(3):297-304.
177. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354(23):2473-83.
178. Lamb E, Tomson C, Roderick P. Estimating kidney function in adults using formulae. *Annals of Clinical Biochemistry* 2005;42(5):321.
179. Jin R, Grunkemeier GL, Brown JR, Furnary AP. Estimated glomerular filtration rate and renal function. *Ann Thorac Surg* 2008;86(1):1-3.

180. Musso CG, Michelangelo H, Vilas M, Reynaldi J, Martinez B, Algranati L, et al. Creatinine reabsorption by the aged kidney. *Int Urol Nephrol* 2008.
181. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic--pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992;20(5):511-28.
182. Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. *Pharm Res* 1998;15(9):1463-8.
183. Bourguignon L. Rôle des covariables en pharmacocinétique de population, application à l'amikacine [Pharm]. Lyon: Lyon I; 2007.
184. Bourguignon L, Goutelle S, Gérard C, Guillermet A, Burdin de Saint Martin J, Maire P, et al. Pharmacocinétique de l'amikacine chez l'adulte: une hétérogénéité qui remet en cause le calcul de la dose basé sur le poids. *Thérapie* 2009;64(1):47-53.
185. Nedelman JR. On some "disadvantages" of the population approach. *Aaps J* 2005;7(2):E374-82.
186. Mallet A, Mentre F, Gilles J, Kelman AW, Thomson AH, Bryson SM, et al. Handling covariates in population pharmacokinetics, with an application with Gentamicin. *Biomed Meas Infor Contr* 1988;2(3):138-146.
187. Occam G. *Quodlibeta*; 1324.
188. Goutelle S, Bourguignon L, Bleyzac N, Maire P, Jelliffe R. Performing Monte Carlo Simulation Based on Nonparametric Pharmacokinetic Parameter Distributions: Evaluation of Various Methods Applied to a Paediatric Population Study on Busulfan. In: *PAGE*; 2009; St Petersburg; 2009.
189. Charpiat B, Breant V, Pivot-Dumarest C, Maire P, Jelliffe R. Prediction of future serum concentrations with Bayesian fitted pharmacokinetic models: results with data collected by nurses versus trained pharmacy residents. *Ther Drug Monit* 1994;16(2):166-73.
190. Tod M, Farcy-Afif M, Stocco J, Boyer N, Bouton V, Sinigre M, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic and time-to-event models of ribavirin-induced anaemia in chronic hepatitis C. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(4):417-28.
191. D'Argenio D, Schumitzky A. *ADAPT II User's Guide: Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Systems Analysis Software*. Los Angeles: Biomedical Simulations Resource; 2006.

192. Lucas P. Bayesian analysis, pattern analysis, and data mining in health care. *Curr Opin Crit Care* 2004;10(5):399-403.
193. Bies RR, Muldoon MF, Pollock BG, Manuck S, Smith G, Sale ME. A genetic algorithm-based, hybrid machine learning approach to model selection. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2006;33(2):195-221.
194. Yamashita F, Fujiwara S, Wanchana S, Hashida M. Quantitative structure/activity relationship modelling of pharmacokinetic properties using genetic algorithm-combined partial least squares method. *J Drug Target* 2006;14(7):496-504.

Annexes

Annexe 1 : programme MATLAB pour l'application « Diffusion osseuse des Glycopeptides »

```
% Menu définissant la posologie

dose=input('dose ');
intervalle=input('intervalle : ');
nb=input('nb de doses ');
nbdose=nb;

voietmp=input('voie : 1-IV, 2-IM ');

pas=0.1;

clairance=input('clairance : ');
poids=input('poids : ');

end

% menu valeurs PK

type=input('valeurs PK type : 1-oui 2-non : ');

if type==1

    Ka=2.2011;

    Kcp=1.25;

    Kpc=0.56;

    Ki=0.002043;

    Ks=0.0037;

    Kel=Ki+(Ks*clairance);

    V=0.3731;

    Vc=V*poids;
```

```

else
Ka=input('Ka ');
Kcp=input('Kcp ');
Kpc=input('Kpc ');
Ki=input('Ki');
Ks=input('Ks');
Kel=Ki+(Ks*clairance);
V=input('V');
Vc=V*poids;

```

```

end

```

```

Kc1=0.05;
K1c=0.3;
K12=3.5;
K21=1.5;

```

```

Poidsosc=2.6;
Poidsost=0.650;

```

```

Q=[];

```

```

borneinf=[];

```

```

bornesup=[];

```

```

ytemp=[0;0;0;0;0];

```

```

n=0;

```

```

while n<nb

```

```

n=n+1;

```

```

% dose

```

```

dosetemp=dose;
voie=voietmp;

```

```

% Définition du vecteur temps

```

```

if n==nb

```

```

    bornesup=intervalle;

else

bornesup=intervalle;

end

borneinf=pas;

if voie==1;
    ydose = [0; (dosetemp); 0; 0; 0];
else
    ydose = [dosetemp; 0; 0; 0; 0];
end

% somme des quantités initiales et des quantités restantes : ajout de la dose 2
y0=ydose+ytemp;

tspan = [pas:pas:intervalle];

%Solveur du systeme d'EDO
[T,Y]=ode15s(@f,tspan,y0,[],Ka,Kcp,Kpc,Kel,Kc1,K1c,K12,K21);

Q=[Q;Y(1:(length(Y)),:)];

% Définition des nouvelles conditions initiales :

last=length(Y);

% valeur des quantités dans les compartiments au dernier temps de la periode
ytemp=Y(last,:);

end

tailleQ=length(Q);
Ttotal=[pas:pas:(intervalle*nb)];

% Résultats

```

```
% matrice totale des quantités dans tous les compartiments
quantites=Q;
```

```
% Définition des matrices colonnes des quantités dans chaque compartiment
```

```
Qat=Q(:,1);
Qct=Q(:,2);
Qpt=Q(:,3);
Qost=Q(:,4);
Qosc=Q(:,5);
```

```
% calcul des concentrations
```

```
Cct=Qct/Vc;
Cosc=Qosc/Poidsosc;
Cost=Qost/Poidsost;
```

```
% Graphiques
```

```
display('Appuyer sur une touche pour afficher le graph des quantités en
fonction du temps')
```

```
pause
plot(Ttotal,Q)
```

```
display('Appuyer sur une touche pour afficher le graph des concentrations
sanguines en fonction du temps')
```

```
pause
plot(Ttotal,Cct)
pause
plot (Cost, 'DisplayName', 'Cost', 'YDataSource', 'Cost'); hold all; plot (Cosc,
'DisplayName', 'Cosc', 'YDataSource', 'Cosc'); hold off; figure(gcf)
```

```
% Système d'ODE
```

```
function dydt = f(t,y,Ka,Kcp,Kpc,Kel,Kc1,K1c,K12,K21);
dydt = [- Ka *y(1)
Ka*y(1) - (Kel+Kcp)*y(2) + Kpc*y(3)
-Kpc*y(3) + Kcp*y(2)
Kc1*y(2)-K1c*y(4)+K21*y(5)-K12*y(4)
-K21*y(5)+K12*y(4)];
```


Annexe 2 : Programme MATLAB pour l'application « Evaluation de trois stratégies thérapeutiques pour la Gentamicine »

Exemple de la stratégie 1 (« schéma 1 »)

```
function aminosides

clear all
pop=input('clairance : 1-30 à 60 2-60 à 90 3-90 à 120 : ');
assignin('caller','pop',pop);
if pop==1;
    load('genta 45');
elseif pop==2;
    load('genta 75');
elseif pop==3;
    load('genta 105');
else
end

nb2=input('nombre de simulations : ');

patients=[data(:,2) data(:,3) data(:,4) data(:,5) data(:,6)];
PK=[data(:,7) data(:,8) data(:,9) data(:,10) data(:,11) data(:,12) data(:,13)];

% Menu définissant la posologie

typedose=input('1-dose en mg 2-dose en mg/kg : ');
assignin('caller','typedose',typedose);
dosetemp=input('dose ');
assignin('caller','dosetemp',dosetemp);
voie=input('voie : 1-IV, 2-Orale ');
assignin('caller','voie',voie);
intervalle=input('intervalle ');
assignin('caller','intervalle',intervalle);
nb=input('nombre de doses ');
assignin('caller','nb',nb);

pas=input('pas ');
assignin('caller','pas',pas);

% Conditions initiales
n3=0;
Qtotale=[];
Ttotal=[];
```

```

Cctotale=[];
Cptotale=[];
Maxtc=[];
Maxtp=[];
Mintc=[];
Mintp=[];
N0=1000;
assignin('caller','N0',N0);
EC50=1;
assignin('caller','EC50',EC50);
L=3;
assignin('caller','L',L);
E=13;
assignin('caller','E',E);
G=1;
assignin('caller','G',G);
Bacttotal=[];
assignin('caller','Bacttotal',Bacttotal);

```

```

while n3<nb2;
    n3=n3+1;
    parametre=PK(n3,:);
    patient=patients(n3,:);

```

% Définition des valeurs types

```

Kcp=parametre(:,6);
assignin('caller','Kcp',Kcp);
Kpc=parametre(:,7);
assignin('caller','Kpc',Kpc);
Ki=parametre(:,5);
assignin('caller','Ki',Ki);
Ks=parametre(:,4);
assignin('caller','Ks',Ks);
Vc=parametre(:,3);
assignin('caller','Vc',Vc);
Ccr=patient(:,3);
Kel=Ki+(Ks*Ccr);
assignin('caller','Kel',Kel);
poidsp=patient(:,2);
assignin('caller','poidsp',poidsp);

dose2=(poidsp*Ccr)/100;
assignin('caller','dose2',dose2);

```

```

% Définition du vecteur temps

borne=intervalle-pas;
assignin('caller','borne',borne);
tspan = [0:pas:borne];
assignin('caller','tspan',tspan);

% Définition des conditions initiales :
% quantités dans les compartiments à t=0

if typedose==1;
    dose=dosetemp*poidsp;
    assignin('caller','dose',dose);
else
    dose=dosetemp*poidsp;
    assignin('caller','dose',dose);
end

if voie==1;
    y0 = [dose; 0; 0];
    assignin('caller','y0',y0);

else
    y0 = [dose; 0; 0];
    assignin('caller','y0',y0);

end

% paramètres de boucle : nuls au premier cycle

y1=[dose; 0; N0];
assignin('caller','y1',y1);
n=0;
Q=[];
Cc=[];
Cp=[];
Maxc=[];
Minc=[];
Maxp=[];
Minp=[];
Bact=[];
Ccpop=[];

```

```

% Boucle de résolution des ODE

while (n < nb);

    n=n+1;
    assignin('caller','n',n);

    [T,Y]=ode15s(@f,tspan,y1,[],Kcp,Kpc,Kel,Vc,poidsp);

    % Définition des nouvelles conditions initiales :

    ytemp=Y(((1/pas)*borne),:); % valeur des quantités dans les compartiments
    au dernier temps de la periode
    assignin('caller','ytemp',ytemp);
    y1=[dose2;0;0]+ytemp; % somme des quantités initiales et des quantités
    restantes : ajout de la dose 2

    tspan=tspan+borne; % définition du nouveau temps de départ

    dose=dose2;
    assignin('caller','dose',dose);

    % Stockage de la matrice des quantités et concaténation avec la matrice
    % de la dose précédente

    Q=[Q;Y];
    assignin('caller','Q',Q);
    Cctemp=Y(:,1)/Vc;
    assignin('caller','Cctemp',Cctemp);
    Cc=[Cc;Cctemp];
    assignin('caller','Cc',Cc);
    Cp=[Cp;(Y(:,2)/poidsp)];
    assignin('caller','Cp',Cp);

    % Calcul des concentrations maximales et minimales
    maxctemp=max(Cctemp);
    Maxc=[Maxc;maxctemp];
    assignin('caller','Maxc',Maxc);
    maxptemp=max(Cp);
    Maxp=[Maxp;maxptemp];
    assignin('caller','Maxp',Maxp);
    minctemp=min(Cctemp);
    Minc=[Minc;minctemp];
    assignin('caller','Minc',Minc);
    minptemp=min(Cp);

```

```

Minp=[Minp;minptemp];
assignin('caller','Minp',Minp);

Bacttemp=Q(:,3);
Bact=[Bact;Bacttemp];
assignin('caller','Bact',Bact);

end          % fin de la boucle de résolution des ODE

```

% Résultats

```

assignin('caller','quantites',Q); % matrice totale des quantités dans tous les
compartiments

```

```

Qtotale=[Qtotale;Q];
assignin('caller','Qtotale',Qtotale);

```

```

tmp=(intervalle*nb)-pas; % calcul du temps total
assignin('caller','tmp',tmp);
Temps=[0:pas:tmp]; % Définition du vecteur temps total
assignin('caller','Temps',Temps);
Ttotal=[Ttotal;Temps];
assignin('caller','Ttotal',Ttotal);

```

```

Cctotale=[Cctotale;Cc];
assignin('caller','Cctotale',Cctotale);
Cptotale=[Cptotale;Cp];
assignin('caller','Cptotale',Cptotale);

```

```

Maxtc=[Maxtc;Maxc];
assignin('caller','Maxtc',Maxtc);
Maxtp=[Maxtp;Maxp];
assignin('caller','Maxtp',Maxtp);
Mintc=[Mintc;Minc];
assignin('caller','Mintc',Mintc);
Mintp=[Mintp;Minp];
assignin('caller','Mintp',Mintp);

```

```

Bacttotal=[Bacttotal;Bact];
assignin('caller','Bacttotal',Bacttotal);

```

```

% Définition des matrices colonnes des quantités dans chaque
% compartiment

Qct=Q(:,1);
assignin('caller','Qct',Q(:,1));
Qpt=Q(:,2);
assignin('caller','Qpt',Q(:,2));
Bacttot=Qtotale(:,3);
assignin('caller','Bacttot',Bacttot);

end

% résiduel

residuel=Cctotale(((intervalle*(1/pas)*nb):(intervalle*(1/pas)*nb):((intervalle*(
1/pas)*nb)*nb2)),:);
assignin('caller','residuel',residuel);

% système d'EDO

function dydt = f(t,y,Kcp,Kpc,Kel,Vc,poidsp)
dydt = [- (Kel+Kcp)*y(1) + Kpc*y(2)
        -Kpc*y(2) + Kcp*y(1)
        y(3) * ( (0.995*(1-(y(3)/100000))) - ( 7.115 * ( ((y(2)/poidsp)^0.416) /
        (((y(2)/poidsp)^0.416) + (157^0.416) ) ) ) ];

```