

Université de Montréal

**Approche probabiliste d'adaptation posologique. Concrétisation en
outil de santé mobile pour l'aide à la décision clinique du trouble du
déficit d'attention avec ou sans hyperactivité**

par
Guillaume Bonnefois

Faculté de pharmacie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en sciences pharmaceutiques
option pharmacologie

17 août, 2016

© Guillaume Bonnefois, 2016.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

**Approche probabiliste d'adaptation posologique. Concrétisation en
outil de santé mobile pour l'aide à la décision clinique du trouble du
déficit d'attention avec ou sans hyperactivité**

présentée par:

Guillaume Bonnefois

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Pr. Valérie Gaëlle Roullin,	président-rapporteur
Pr. Fahima Nekka,	directeur de recherche
Pr. Jun Li,	codirecteur
Pr. Denis DeBlois,	membre du jury
Pr. Nicolas Simon,	examineur externe
Pr. Jacques Bélair,	représentant du doyen de la FES

Thèse acceptée le:

RÉSUMÉ

L'atteinte d'un meilleur effet thérapeutique par une posologie effective et adaptée aux besoins spécifiques des patients reste un but ultime de tout praticien. L'utilisation des psychostimulants, largement basée sur des processus essai-erreur, reflète cette situation de façon factuelle chez les enfants diagnostiqués avec le trouble de déficit de l'attention, avec ou sans hyperactivité (TDA/H). Dans ce contexte, les approches pharmacométriques prenant appui sur des nouvelles technologies informatiques et concrétisées en outils de santé mobile, se présentent comme une solution d'avenir à fort potentiel.

Cette thèse porte sur le développement d'une approche d'adaptation posologique des psychostimulants et leurs combinaisons dans le but de sélectionner des régimes d'administration optimaux, tout en considérant les caractéristiques de la population pédiatrique et sa routine quotidienne. Pour cela, nous avons introduit des indicateurs thérapeutiques impliquant le temps ou la concentration et les avons réunis dans l'expression d'une fonction mathématique d'évaluation probabiliste de la performance des régimes d'administration modulée par l'expérience clinique.

En considérant trois niveaux successifs d'adaptation posologique (populationnel, de groupe et individuel) et en tenant compte des propriétés du médicament et du contexte clinique, nous avons développé un algorithme d'optimisation multi-objective par une approche de modélisation et simulation de la pharmacocinétique de population. Ceci a donné lieu à une sélection *a priori*, au niveau de la population ou du groupe, ou *a posteriori*, au niveau de l'individu, de la dose journalière totale du méthylphénidate et de son fractionnement en matière de doses et de temps d'administration. Une autre contribution importante de cette thèse se reflète dans l'aspect translationnel des travaux de recherche inclus. En effet, une application mobile a été concrétisée à partir des algorithmes développés, prête à être utilisée dans la prescription quotidienne des psychostimulants afin d'en améliorer l'usage. Ce parcours de recherche, allant de la conception méthodologique à la valorisation clinique, constitue une preuve de plus du potentiel croissant de la pharmacométrie

à l'ère de la santé numérique et mobile.

Mots clés: application médicale, e-Santé, m-Santé, méthylphenidate, pharmacocinétique de population, pharmacométrie, recherche translationnelle, suivi thérapeutique pharmacologique, TDA/H.

ABSTRACT

The achievement of a better therapeutic effect through an effective dosage adapted to patients' specific needs remains the ultimate goal of any practitioner. The prescription of psychostimulant drugs in Attention Deficit Hyperactivity Disorder, largely based on trial and error, reflects this reality. Within this context, pharmacometric approaches based on new computing technologies and embodied in mobile health tools, present themselves as a future solution with high potential.

This thesis deals with the development of a dose adjustment approach of psychostimulants and their combinations in order to select optimal administration regimens, all the while considering the characteristics of the pediatric population and its daily routine. For this, we have introduced therapeutic indicators involving time or blood concentration and combined them in the form of a mathematical function that evaluates administration regimes' probabilistic performance as modulated by clinical judgment.

By considering three successive levels of dose adjustment (population, group and individual) and taking into account the drug properties and the clinical context, we developed a multi-objective optimization algorithm using a population pharmacokinetic based modeling and simulation approach. This resulted in an *a priori* selection of the methylphenidate's total daily dose and its fractioning in terms of doses and administration time, at the population or group level, or *a posteriori*, at the individual level. Another important contribution of this thesis is reflected in the translational aspect of the included research work. Indeed, a mobile application has been concretized from the algorithms developed, ready to be used in the daily prescription of psychostimulants in order to improve their use.

This research path, ranging from methodological design to clinical valorisation, is further evidence of the growing potential of pharmacometry in the digital and mobile age.

Keywords: ADHD, e-Health, m-Health, medical application, methylphenidate, pharmacometrics, population-pharmacokinetics, therapeutic

drug monitoring, translational research.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
ABSTRACT	v
TABLE DES MATIÈRES	vii
LISTE DES TABLEAUX	xii
LISTE DES FIGURES	xiv
LISTE DES SIGLES	xxiv
NOTATION	xxx
DÉDICACE	xxxvii
REMERCIEMENTS	xxxviii
AVANT-PROPOS	xl
CHAPITRE 1 :INTRODUCTION	1
1.1 Méthodes courantes pour la sélection de la posologie	2
1.1.1 Approche classique dans le développement du médicament	2
1.1.2 Approche en pratique clinique	4
1.2 La variabilité : facteur déterminant dans la sélection de posologie d'un médicament	4
1.3 Modélisation de Pharmacocinétique de Population :	9
1.3.1 L'analyse pharmacocinétique non-compartmentale	10
1.3.2 L'analyse pharmacocinétique compartimentale individuelle	13
1.3.3 L'analyse pharmacocinétique à base physiologique	17
1.3.4 L'analyse de pharmacocinétique de population	19

1.4	Pharmacométrie	27
1.5	Pharmacométrie et optimisation de la posologie	29
1.5.1	Optimisation de la posologie fondée sur des modèles en développement du médicament	29
1.5.2	Optimisation de la posologie en pratique clinique	31
1.5.3	Résumé des méthodes utilisées dans le TDM ou l'adaptation posologique	51
1.5.4	Une nouvelle méthodologie dans l'adaptation posologique	51
1.6	Pharmacométrie et m-Santé	53
1.7	Problématique d'adaptation posologique des psychostimulants dans le Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité chez l'enfant	55
1.7.1	Prévalence du TDA/H	55
1.7.2	Historique du TDA/H	55
1.7.3	Signes cliniques du TDA/H	56
1.7.4	Etiologie du TDA/H	57
1.7.5	Approches médicamenteuses	59
1.7.6	Approches non médicamenteuses	60
1.7.7	Méthylphénidate	61
1.7.8	Processus de sélection de la dose optimale	69
1.8	Suivi Thérapeutique Pharmacologique pour la carbamazépine, en gériatrie	72
1.8.1	Aspects cliniques de l'épilepsie	72
1.8.2	La carbamazépine	73
1.9	Objectifs de la thèse	73
	BIBLIOGRAPHIE	76
	CHAPITRE 2 : A COMPUTATIONAL STRATEGY FOR DOSE ADAP- TATION AT THE POPULATION AND GROUP LE- VELS	109

2.1	Introduction	111
2.2	Material and Methods	113
2.2.1	Regimen design in terms of dose and time	113
2.2.2	Therapeutic indicators and regimens performance	113
2.2.3	The case study of carbamazepine	117
2.3	Results	119
2.3.1	Numerical evaluation of regimen performance	119
2.3.2	Graphical representation of regimen performance	120
2.3.3	Optimal choice of regimens	126
2.4	Discussion	127
2.5	Conclusion	129
	BIBLIOGRAPHIE	130
	CHAPITRE 3 :AN EVALUATION APPROACH FOR THE PER-	
	FORMANCE OF DOSING REGIMENS IN ADHD	
	TREATMENT	134
3.1	Introduction	136
3.2	Material and Methods	138
3.2.1	Pop-PK model of methylphenidate	138
3.2.2	Dosing regimens	139
3.2.3	Selection of dosing regimens	140
3.3	Results	148
3.3.1	Fractioning of a fixed TDD	149
3.3.2	Numerical evaluation of regimen performance	150
3.3.3	Comparison with MTA study	151
3.3.4	Application to the daily practice : changing dose and time schedule	155
3.4	Discussion	155

CHAPITRE 4 : A MINIMALLY INVASIVE APPROACH TO GUIDE METHYLPHENIDATE INDIVIDUALIZATION IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER	162
4.1 Introduction	164
4.2 Materials and methods	165
4.2.1 Step 1 : evaluation of the estimates' bias of PK parameters using EBE	166
4.2.2 Step 2 : Comparison of optimized individual regimens and reference one	168
4.2.3 Step 3 : identification of critical PK parameters requiring switching from the reference regimen	172
4.3 Results	174
4.3.1 Biases of EBE estimates of PK parameters	174
4.3.2 Proportion and distributions of alternate optimized regimens	174
4.3.3 Pop-PK criteria for dose individualization	181
4.3.4 Sampling strategy to estimate individual clearance	185
4.4 Discussion	186
BIBLIOGRAPHIE	190
4.5 Annexes	194
CHAPITRE 5 : DE LA CONCEPTION À LA COMMERCIALISATION	196
5.1 Motivations et Origines du projet	197
5.2 Aspects translationnels	197
5.3 Santé numérique ou e-Santé : médecine d'aujourd'hui et de demain ?	198
5.4 De la e-Santé vers la m-Santé	202
5.5 Pour une commercialisation réussie	204
5.5.1 Développement de l'algorithme : collaboration entre pharmacométrie et médecine	204

5.5.2	Compréhension du cadre juridique suivant les dispositions des autorités de régulation	205
5.5.3	Stratégie de commercialisation et la croissance “exponen- tielle” de partenaires	208
5.6	Perspectives : vers une santé 4.0?	215
BIBLIOGRAPHIE		217
CHAPITRE 6 : CONCLUSION		221
BIBLIOGRAPHIE		228

LISTE DES TABLEAUX

1.I	Résumé simplifié des valeurs seuils des indicateurs PK/PD en antibiothérapie	35
1.II	Tableau récapitulatif du niveau d'individualisation requis en fonction du SEV. SEV : variabilité d'efficacité et d'innocuité; PPV_T : variabilité totale composée de la variabilité expliquée par des covariables (PPV_P : variabilité intra- et inter-individuelle expliquées) et inexpliquée (PPV_U); PPV_U : variabilité inexpliquée (variabilité intra- et inter-individuelle inexpliquées); WSV_U : variabilité intra-individuelle inexpliquée	37
1.III	Tableau récapitulatif de l'approche développée dans cette thèse	52
1.IV	Combinaisons de doses utilisées pendant la phase de <i>titration</i> au CHEO.	70
1.V	Tableau simplifié pour la conversion des doses vers le Concerta [®]	71
2.I	Pop-PK parameters of carbamazepine. F : bioavailability, CV : coefficient of variation. CL : clearance, V : apparent volume of distribution, Ka : absorption rate constant	118
2.II	Best regimens for BID, TID and QID with their corresponding TIs values	120
2.III	Regimens satisfying $TI_{Comb} \leq 40\%$	127
3.I	Characteristics of the studied population. SD : standard deviation	138
3.II	Estimated parameter values of Pop-PK model of IR MPH. TV : typical value ; CV : coefficient of variation ; CL : clearance ; V : apparent volume of distribution ; Ka absorption rate constant ; θ , correlation between CL and V	139
3.III	Best BID and TID regimens, their performance and TIs values.	150

3.IV	Comparison of the TIs (\pm SD) and the performance (\pm SD) between optimal TID regimen (last regimen) and regimens defined in MTA study for 1000 patients with 1000 iterations.; $[x_{\min} \pm SD_{x_{\min}}, x_{\max} \pm SD_{x_{\max}}]$ correspond to the minimum value with its SD and maximum value with its SD of TI of MTA regimens, respectively	153
4.I	Pop-PK parameters of IR MPH. CV : coefficient of variation. CL/F : clearance, Vd/F : apparent volume of distribution, Ka : absorption rate constant	168
4.II	Individual optimized regimens selected in Case 3, as illustrated in Figure 4.9	194
4.III	Individual optimized regimens selected in Case 4, as illustrated in Figure 4.11	195

LISTE DES FIGURES

1.1	Schéma d'escalade de dose 3+3. DLT correspond à la dose où survient une toxicité chez un patient. Adapté de [3].	3
1.2	La relation dose-réponse d'un médicament décomposée en une relation dose-concentration (PK) et une relation concentration-effet (PD) qui sont deux composantes de l'effet thérapeutique d'un médicament	5
1.3	Schéma de certaines sources de variabilité dans les relations PK/PD. Adapté de [14]	6
1.4	Estimation graphique du T_{\max} et C_{\max} pour un individu donné	12
1.5	Représentation schématique d'un modèle à 2 compartiments; IV : administration intraveineuse; V_c : volume central; V_p : volume périphérique; k_{el} est la constante d'élimination; k_{12} est la constante de transfert du compartiment 1 vers 2; k_{21} est la constante de transfert du compartiment 2 vers 1	14
1.6	Représentation schématique d'un modèle PBPK à 14 compartiments. Q est le débit sanguin aux tissus/organes, CL_{Hep} est la clairance hépatique, TGI signifie le tractus gastro intestinal. Adapté de [37]	18
1.7	Représentation schématique des concentrations d'un sujet i et du sujet typique en fonction du temps. y_{j_i} est la concentration observée du i ème patient au temps j ; ϵ est la variabilité résiduelle; Les courbes bleue en pointillées et rouge représentent les concentrations prédites par le modèle et celles prédites par le modèle pour le patient moyen ou typique, respectivement	21
1.8	Développement du médicament fondé sur les modèles. En rouge, les domaines discutés dans cette thèse. Adapté de [66]	30

1.9	Notion d'Index et de Zone thérapeutiques. Index thérapeutique (TIX) étroit si $\frac{ED_{50}}{TD_{50}} < 2$. ED_{50} est la dose qui produit un effet thérapeutique dans 50% de la population et TD_{50} est la dose qui produit un effet toxique dans 50% de la population. TW est la zone thérapeutique délimitée par la dose (ou concentration) efficace minimale et la dose (ou concentration) toxique minimale	33
1.10	Illustration de l'influence de la dose (en haut) et du temps d'administration (en bas) pour conserver les concentrations dans une zone thérapeutique donnée. Les concentrations du patient avant TDM sont en bleu, celles après TDM sont en rouge. La zone thérapeutique est délimitée par les traits horizontaux en noir	34
1.11	Nomogramme pour la digoxine. D'après [97]	42
1.12	Nomogramme de l'Hôpital de Hartford, Connecticut, USA, pour l'utilisation des aminoglycosides en administration quotidienne. D'après [98]	43
1.13	<i>Orbit Graph</i> pour l'estimation de la dose de phénytoïne. D'après [99]	43
1.14	Nomogramme cinétique. D'après [101]	44
1.15	Schéma récapitulatif des méthodes employées pour un TDM. Entre crochet, la référence d'une étude utilisant cette méthode.	51
1.16	Structure des quatre énantiomères du MPH. D'après [190]	64
1.17	Métabolisme du MPH. Adapté de [170]	65
1.18	Schéma du modèle d'action du MPH sur le système dopaminergique. A gauche, une synapse entre deux neurones chez un enfant présentant un TDA/H avant le traitement au MPH. A droite, la même synapse après traitement (De [216]).	68

- 2.1 PK profiles corresponding to the six therapeutic categories : non responders (NR), responders (R), adverse-responders (A), and hybrid non-responders/responders (NR/R), responders/adverse-responders (R/A), or non-responders/responders/adverse-responders (NR/R/A). $Comb = (R/A) \cup A \cup (NR/R/A)$ 115
- 2.2 Overview of the algorithm. In the initial step, the number of patients, TDD, TW and unit doses are defined. Then a set of potential dosing regimens is set up and transferred to NON-MEM to simulate the associated steady-state drug concentrations. The results are sent back to MATLAB for the estimation of TIs and evaluation of dosing regimen performance. 118
- 2.3 Left : Concentration-time curves at steady state during a 24 hours for the best QD with dose of 600 mg. The middle dotted line represents the median. $TW_{\min} = 4\mu g/mL$ and $TW_{\max} = 8\mu g/mL$; Right : Probabilities of QD with respect to six categories 121
- 2.4 Left : Concentration-time curves at steady state during a 24 hours for the best BID with dose of 600 mg. The middle dotted line represents the median. $TW_{\min} = 4\mu g/mL$ and $TW_{\max} = 8\mu g/mL$; Right : Probabilities of BID with respect to six categories 122
- 2.5 Left : Concentration-time curves at steady state during a 24 hours for the best TID with dose of 600 mg. The middle dotted line represents the median. $TW_{\min} = 4\mu g/mL$ and $TW_{\max} = 8\mu g/mL$; Right : Probabilities of TID with respect to six categories 122

2.6 Left : Concentration-time curves at steady state during a 24 hours for the best QID with dose of 600 mg. The middle dotted line represents the median. $TW_{\min} = 4\mu g/mL$ and $TW_{\max} = 8\mu g/mL$; Right : Probabilities of QID with respect to six categories 123

2.7 Upper panel : Partition of percentages of concentrations (PPC) of QD vs time, below (cyan), within (green) and beyond (red) TW; Lower panel : histograms and their associated smooth fitting probability distributions of effective times of the upper therapeutic categories : NR, NR/R, R, R/A, A and NR/R/A, from left to right. In the NR and A categories, all effective times are zero, while in R category, all effective time are 24 h. Each of these three is thus represented by a vertical line. . . . 124

2.8 Partition of percentages of concentrations (PPC) of BID vs time, below (cyan), within (green) and beyond (red) TW; Lower panel : histograms and their associated smooth fitting probability distributions of effective times of the upper therapeutic categories : NR, NR/R, R, R/A, A and NR/R/A, from left to right. 124

2.9 Partition of percentages of concentrations (PPC) of TID in time , below (cyan), within (green) and beyond (red) TW; Lower panel : histograms and their associated smooth fitting probability distributions of effective times of the upper therapeutic categories : NR, NR/R, R, R/A, A and NR/R/A, from left to right. 125

2.10	Partition in time of percentages of concentrations (PPC) of QID vs time, below (cyan), within (green) and beyond (red) TW; Lower panel : histograms and their associated smooth fitting probability distributions of effective times of the upper therapeutic categories : NR, NR/R, R, R/A, A and NR/R/A, from left to right.	125
2.11	TI values vs. best regimens. Time-based TIs (TI_{Eff} , TI_{Tox}) values are in hours whereas concentration-based TIs (TI_R , TI_{Comb}) values are in percentage.	126
3.1	Overview of therapeutic boxes over time. The three black outline boxes illustrate day TB (TB_D) divided into an AM box (TB_{D1}) and a PM box (TB_{D2}) and evening TB (TB_E). Arrows from left to right refer to : t_s , t_e ($=t_{s_{D1}}$), $t_{e_{D1}}$ ($=t_{s_{D2}}$), $t_{e_{D2}}$, t_{s_E} , t_{e_E} . $TB_{D1}=[t_{s_{D1}}, t_{e_{D1}}] \times [C_{D_{min}}, C_{D_{max}}]$, $TB_{D2}=[t_{s_{D2}}, t_{e_{D2}}] \times [C_{D_{min}}, C_{D_{max}}]$, $TB_E=[t_{s_E}, t_{e_E}] \times [C_{E_{min}}, C_{E_{max}}]$. For the TB_{D1} and TB_{D2} , $C_{D_{min}} = 6$ ng/mL, $C_{D_{max}} = 20$ ng/mL. For the AM period, $t_{s_{D1}}=8 : 00$ am, $t_{e_{D1}} = 1 : 00$ pm. For the PM period, $t_{s_{D2}} = 1 : 00$ pm, $t_{e_{D2}} = 6 : 00$ pm. For the TB_E , $t_{s_E} = 8 : 00$ pm, $t_{e_E} = 10 : 00$ pm and $C_{E_{min}} = 0$ ng/mL, $C_{E_{max}} = 6$ ng/mL. The thick red line shows the range of the first administration time noted T, from $t_s = 6 : 00$ am to $t_e = 8 : 00$ am	142
3.2	Categorization of an individual PK profile regarding the time it spends in the effective, toxic and non-effective zones.	145
3.3	TIs used for the evaluation of a dosing regimen of MPH.	146

- 3.4 Screen capture of the web-based application. Left image includes blocks to be filled by the user : in block 1, patient covariates and the tested regimen (dose and time), in block 2, the time constraints, in block 3, weight values for different therapeutic indicators, in block 4, advanced parameters as the concentration ranges of therapeutic boxes and the desired threshold. Right image reports numerical and graphical representations of the performance of a given dose regimen. 148
- 3.5 Graphical representation of time- and concentration-based TIs for the optimized BID and TID regimens. Distribution of concentrations at steady state during a 24 hours time interval of MPH for children of 26 kg for the best BID and TID, respectively in figures 3.5A and 3.5B. The middle line represents the median of concentrations. The TB for AM and PM, is indicated with the first and the second black box with both $C_{D_{\min}}=6$ ng/mL and $C_{D_{\max}}=20$ ng/mL and [8 : 00 am, 1 : 00 pm] or [1 : 00 pm, 6 : 00 pm], respectively. The evening TB is defined by the third black box with $C_{E_{\min}}=0$ ng/mL and $C_{E_{\max}}=6$ ng/mL between 8 : 00 pm and 10 : 00 pm. Black arrow and red diamonds represent the bedtime and administration times, respectively ; Probabilities of PK profiles during school and evening periods belonging to six therapeutic categories were represented for BID and TID, respectively in figures 3.5C and 3.5D. 152

3.6	Values of each TI (the first six) with their standard deviation, with the addition of associated toxicity values and the performance (TOTAL) of three regimens : 15 mg (7 : 00 am), 15 mg (11 : 00 am), 5 mg (3 : 00 pm); 15 mg (8 : 00 am), 15 mg (12 : 00 pm), 5 mg (4 : 00 pm); 20 mg (7 : 00 am), 10 mg (11 : 00 am), 5 mg (2 : 00 pm). Weight for each TI is the same. TOX_{D1} : probability for patient to experienced toxicity into day therapeutic box for AM period ; TOX_{D2} : probability for patient to experienced toxicity into day therapeutic box for PM period ; TOX_E : probability for patient to experienced toxicity into evening therapeutic box ; TOTAL : performance of tested regimens using the six therapeutic indicators	154
4.1	Overview of the two-step evaluation approach to compare optimized individual regimens and the reference one	167
4.2	Overview of the therapeutic boxes over time. The three black outline boxes illustrate day TB (TB_D) divided in AM box (TB_{D1}) and a PM box (TB_{D2}) and evening TB (TB_E). Arrows from left to right refer to : t_s , t_e ($= t_{s_{D1}}$), $t_{e_{D1}}$ ($= t_{s_{D2}}$), $t_{e_{D2}}$, t_{s_E} , t_{e_E} . $TB_{D1} = [t_{s_{D1}}, t_{e_{D1}}] \times [C_{D_{min}}, C_{D_{max}}]$ and $TB_{D2} = [t_{s_{D2}}, t_{e_{D2}}] \times [C_{D_{min}}, C_{D_{max}}]$, $TB_E = [t_{s_E}, t_{e_E}] \times [C_{E_{min}}, C_{E_{max}}]$. For the TB_{D1} and TB_{D2} , $C_{D_{min}} = 6$ ng/mL, $C_{D_{max}} = 20$ ng/mL. For the AM period, $t_{s_{D1}} = 8 : 00$ am and $t_{e_{D1}} = 1 : 00$ pm. For the PM period, $t_{s_{D2}} = 1 : 00$ pm and $t_{e_{D2}} = 6 : 00$ pm. For the TB_E , $t_s = 8 : 00$ pm, $t_e = 10 : 00$ pm and $C_{E_{min}} = 0$ ng/mL, $C_{E_{max}} = 6$ ng/mL. The thick red line shows the range of the first administration time noted T, from $t_s = 6 : 00$ am and $t_e = 8 : 00$ am.	169
4.3	Overview of used therapeutic indicators	170
4.4	Overview of the methodology for inverse way	173

4.5	Diagnostic plots of the difference of the estimated and simulated individual PK parameters (Vd, CL, Ka and ALAG) with mean and standard error (sd) of their difference; IIV : inter-individual variability	175
4.6	Distribution of optimized TDD for all 500 subjects. The reference TDD is delineated in magenta.	176
4.7	(Left panel) : Distribution of best TID individual dosing schedules for all 500 subjects. In red the reference dose schedules (15 mg, 5 and 10 mg). (Right panel) : Distribution (in percentage) of the three subsequent TID doses for each administration time for all 500 subjects. RMSE are indicated for each dose	176
4.8	(Left panel) : Distribution of best administration times for all 500 subjects. In red the reference time schedules (7 : 00 am, 11 : 00 am and 2 : 00 pm). (Right panel) : Distribution (in percentage) of the three administration times. RMSE is indicated for each administration time	178
4.9	(Left panel) : Distribution (in percentage) of optimized individual total daily dose for all 500 subjects. (Right panel) : Distribution (in percentage) of optimized individual regimens for all 500 subjects. The complete list of regimens is in Annexe (see Table 4.II)	178
4.10	(Left panel) : Distribution (in percentage) of best dose schedule for all 500 subjects. (Right panel) : Distribution (in percentage) of best time schedule for all 500 subjects. RMSE is indicated for each reference doses and administration time	179

- 4.11 (Left panel) : Distribution of best TDD for all 500 subjects between QD, BID and TID regimens. (Right panel) : Distribution of optimized individual regimen between QD, BID and TID regimens. The reference regimen is the red bar, the BID regimens the green bars and the TID regimens the blue bars. Letters corresponding to regimens are in Annexe (see Table 4.III) 180
- 4.12 Influence of IIV on the reference regimen. In green, percentage of patients where the reference regimen is adequate. In red, the reference regimen is inadequate 181
- 4.13 Influence of CV of PK parameters on the adequate reference regimen. (Left) : quadruplet of CV of PK parameters where reference regimen is adequate. (Right) : quadruplet of CV of PK parameters where reference regimen is inadequate ; Axis is divided at equal part in grey lines. 182
- 4.14 Individual reference regimen performance according to individual CL for 1,000 then 10,000 and 100,000 patients, respectively in the left, middle and right panel. The red line corresponds to performance of 80%. 183
- 4.15 Percentage of individual with a performance of the reference regimen whose higher than 80% according to individual CL, for 1,000 then 10,000 and 100,000 patients, respectively in the upper, middle and bottom panel. The risk α is 5% for the left panels and 1% for the right panels. The thick red line corresponds to performance of 80%. The red dotted lines delineate zone wherein reference regimen is adequate. 184
- 4.16 Treatment individualization according to individual clearance 185

4.17	Best sampling times for clearance. Left : one point between 12 to 24 hours post first dose administration. Middle : 2 points between 0 to 24 hours post first dose administration. Right : 1 points between 0 to 24 hours post first dose administration. Mean of difference is in red ; median in white.	186
5.1	Vue d'ensemble simplifiée des acteurs impliqués dans la recherche translationnelle.	199
5.2	Vue d'ensemble des axes de l'e-Santé. D'après [5]	200
5.3	Evolution de la santé, du statut du patient et des outils utilisés en santé numérique. IA : intelligence artificielle. Adapté de [15]	203
5.4	Schéma du processus de valorisation. D'après [22]	209
5.5	Schéma des partenaires impliqués dans le développement et la commercialisation de l'application mobile.	215
6.1	Implémentation de l'approche en développement du médicament. Pop-PK correspond au modèle Pop-PK construit pour chaque phase ; pTIX est l'index thérapeutique pendant la phase préclinique ; TIX est l'index thérapeutique durant les phases cliniques ; (TB)-TW correspond aux zones (chrono-)thérapeutiques (<i>therapeutic box or window</i>). Le régime d'administration optimisé pour une phase donnée serait ensuite utilisé et testé dans la phase suivante.	225

LISTE DES SIGLES

Abréviation	Description
η	Variabilité inter-individuelle du paramètre PK de population
θ	Valeur du paramètre PK de population
κ	Variabilité inter-occasion d'un patient
ϵ	Variabilité résiduelle
Γ	Matrice de variance-covariance de l'erreur inter-occasionnelle du modèle Pop-PK
Ω	Matrice de variance-covariance de l'erreur inter-individuelle du modèle Pop-PK
Σ	Matrice de variance-covariance de l'erreur résiduelle du modèle Pop-PK
3G/4G	3ième Génération/ 4ième Génération
A	Patient avec effets secondaires
AACAP	<i>American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i>
ADHD	<i>Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i> voir TDA/H
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuro-psychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AM	Matin
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Amphétamines
APA	<i>American Psychiatric Association</i> , Association américaine de Psychiatrie
ASC	Aire sous la courbe
AVC	Accident vasculaire cérébral
BID	<i>Bis in die</i> , deux fois par jour

Abréviation	Description
BSV	<i>Between-Subject Variability</i> , variabilité inter-sujet
CAT	Catégorie
CBZ	Carbamazépine
CES	<i>Carboxylesterase</i>
CHEO	<i>Children's Hospital of Eastern Ontario</i> Centre Hospitalier pour Enfant de l'est de l'Ontario
CHUQ	Centre Hospitalier Universitaire de Québec
Comb	Catégorie de patients présentant une toxicité
CV	Coefficient de variation
D	Jour, <i>Day</i>
DAT	Transporteur de la dopamine, <i>Dopamine Transporter</i>
DLT	Dose limitante toxique
DEA	<i>Drug Enforcement Administration</i>
DEX	Dextroamphétamine
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
E	<i>Evening</i> , soirée
EBE	<i>Empirical Bayesian Estimates</i> , Estimés bayésiens empirique
EEG	Electro-encéphalographie
EM	<i>Expectation Maximization</i> , Espérance Maximisation
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , agence européenne des médicaments
ER	<i>Extended Release</i> , formulation à libération prolongée
e-santé	Santé numérique (de <i>eHealth</i>)
Hg	Mercure
IA	Intelligence Artificielle
IIV	Variabilité inter-individuelle
IMAO	Inhibiteurs de monoamine oxydase

Abréviation	Description
INR	<i>International Normalized Ratio</i> Ratio normalisé international
IOV	<i>Inter-Occasion Variability</i> , variabilité inter-occasion
IR	<i>Immediate Release</i> , formulation à libération immédiate
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Administration intraveineuse
DAT	<i>Dopamine Active Transporter</i> , transporteur de la dopamine
FCI	Fondation Canadienne pour l'Innovation
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
FO	<i>First Order</i> , premier ordre
FOCE	<i>First Order Conditionnal Estimate</i> Premier ordre avec des estimés conditionnels
FOCE-I	<i>First Order Conditionnal Estimate - Interaction</i> Premier ordre avec des estimés conditionnels et interaction
GLS	<i>Generalized Least Squares</i> <i>Estimation des Moindres Carrés Généralisés</i>
GPS	<i>Global Positioning System</i> Géo-positionnement par Satellite
LAPK	<i>Laboratory of Applied Pharmacokinetics</i> Laboratoire de pharmacocinétique appliquée
LAPKB	<i>Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics</i> Laboratoire de pharmacocinétique appliquée et bioinformatiques
MAP	<i>Maximum A Posteriori</i>
MBDD	<i>Model-Based Drug Development</i> Développement du médicament fondé sur des modèles
ML	<i>Maximum Likelihood</i> , maximum de vraisemblance
MPH	Méthylphénidate

Abréviation	Description
m-Santé	Santé mobile, de <i>m-Health</i>
MTA	<i>The NIMH Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with ADHD</i>
NAD	<i>Naive average data approach</i> , moyenne naïve des données
NCA	<i>Non Compartmental Approach</i> , Approche non-compartmentale
NET	Transporteur de la noradrénaline
NOMEM	<i>Non-linear mixed effect model</i> , modèle non linéaire à effet mixte
NPD	Regroupement des données, <i>Naive pooling data</i>
NPEM	<i>Non-parametric Expectation Maximization</i> Méthode d'espérance maximisation non paramétrique
NPML	<i>Non-parametric Maximum Likelihood</i> Méthode de maximum de vraisemblance non paramétrique
NR	Catégorie de patients non-répondant au traitement
NR/R	Catégorie de patients partiellement non-répondant et répondant
NR/R/A	Catégorie de patients partiellement non-répondant, répondant, et avec effets secondaires
ODE	Equation différentielle ordinaire
OLS	<i>Ordinary Least Squares</i> Moindres Carrés Ordinaires
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OROS	<i>Oral Osmotic System</i> , système de libération osmotique oral
PBPK	<i>Physiologically Based Pharmacokinetics</i> Pharmacocinétiques à base physiologique
PI	Propriété Intellectuelle
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
PK/PD	Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

Abréviation	Description
PPAA	<i>α-phenyl-2-piperidyl acetic acid</i>
PPC	<i>Partition of percentages of concentrations</i> Partition des pourcentages de concentrations
PM	Après midi
PMS	Pharmascience
Pop-PK/PD	Pharmacocinétique/pharmacodynamie de population
pTIX	Index thérapeutique en phase préclinique
QD	<i>Quaque in die</i> , une fois par jour, unquotidien
QI	Quotient intellectuel
QID	<i>Quater in die</i> , quatre fois par jour
QSP	<i>Quantitative and Systems Pharmacology</i> Pharmacologie quantitative des systèmes
<i>R</i>	Patient répondant au traitement
<i>R/A</i>	Patient partiellement répondant et présentant des effets secondaires
RCE	<i>Roller Coaster Effect</i> , effet de montagne russe
RMSE	<i>Root Mean Square Error</i> Racine carrée de l'erreur quadratique moyenne
SCP	<i>Slow cortical potential</i> , potentiels évoqués lents
SEV	<i>Safe and Effective Variability</i> Variabilité d'efficacité et d'innocuité
SAEM	<i>Stochastic Approximation of Expectation Maximization</i> Approximation stochastique d'espérance maximisation
SNP	<i>Single-Nucleotide Polymorphism</i> Polymorphisme nucléotidique
SMS	<i>Short Message Service</i>
SD	<i>Standard deviation</i> , écart-type
TB	<i>Therapeutic Box</i> , zone chrono-thérapeutique

Abréviation	Description
TB_D	Zone chrono-thérapeutique du jour
TB_{D1}	Zone chrono-thérapeutique du matin
TB_{D2}	Zone chrono-thérapeutique de l'après midi
TB_E	Zone chrono-thérapeutique de la soirée
$TB_{\mathcal{P}}$	Zone chrono-thérapeutique pouvant être du matin, de l'après midi ou du soir
TDA/H	Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TDD	<i>Quater in die</i> , dose journalière totale
TDM	<i>Therapeutic Drug Monitoring</i> , Suivi thérapeutique pharmacologique
TGI	Tractus gastro-intestinal
TI	<i>Therapeutic Indicator</i> , indicateur thérapeutique
TID	<i>Ter in die</i> , trois fois par jour
TIX	Index thérapeutique en phase clinique
TW	<i>Therapeutic Window</i> : zone thérapeutique
VMAT2	<i>Vesicular monoamine transporter 2</i> , Transporteur vésiculaire des monoamines 2
WLS	<i>Weighted Least Squares</i> méthode des moindres carrés pondérés
WSB	<i>Within-Subject Variability</i> , variabilité intra-sujet

NOTATION

Notation	Interprétation	Unité
Chapitre 1		
ϵ_{ij}	Erreur résiduelle i ème individu au j ème temps	–
λ_z	Constante d'élimination de premier ordre	h^{-1}
σ^2	Variance	–
θ	Paramètre du modèle Pop-PK	–
Θ_i	Paramètre du i ème individu	–
ALAG	temps de délai dans l'apparition de la courbe pharmacocinétique	h
ASC	Aire sous la courbe	$g/L/h$
ASC_{0-t_n}	Aire sous la courbe entre le temps 0 et le temps t des concentrations plasmatiques en fonction du temps	$g/L/h$
$ASC_{0-\infty}$	Aire sous la courbe entre le temps 0 et l'infini des concentrations plasmatiques en fonction du temps	$g/L/h$
ASMC	Aire sous la courbe du premier moment	$g/L/h^2$
B_{max}	Densité des sites de liaison	$mol.mg^{-1}$
C	Concentration	g/L
C_0	Concentration au temps zéro	g/L
CL	Clairance	L/h
CL_{Hep}	Clairance hépatique	L/h
C_{max}	Concentration maximale	g/L
C_{trough}	Concentration minimale à l'équilibre	g/L
CMI	Concentration minimale inhibitrice	g/L
C_n	Concentration au temps t_n	g/L
C_{ss}	Concentration à l'état d'équilibre	g/L
C_{trough}	Concentration minimale à l'état d'équilibre	g/L
CysC	Cystatine C	mg/L
DLT	Dose limitante toxique	mg

Notation	Interprétation	Unité
E_{\max}	Effet maximal	
EC_{50}	Concentration correspondant à 50% de E_{\max}	g/L
ED_{50}	Dose produisant un effet thérapeutique dans 50% de la population	mg
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i> , débit de filtration glomérulaire	L/min
k	Constante de vitesse	h^{-1}
Ka	Constante d'absorption	h^{-1}
k_{el}	Pente de décroissance terminale	h^{-1}
k_{12}	Constante de vitesse du compartiment 1 vers le compartiment 2	h^{-1}
k_{21}	Constante de vitesse du compartiment 1 vers le compartiment 2	h^{-1}
K_M	Constante de Michaelis-Menten	mol/L
MRT	Temps de résidence moyen, <i>Mean Residence Time</i>	h
PPV_P	Variabilité intra- et inter-individuelle expliquées	%
PPV_U	Variabilité intra- et inter-individuelle inexpliquées	%
PPV_T	Variabilité totale	%
WSV_U	Variabilité intra-individuelle inexpliquée	%
Q	Débit sanguin	L/h
Q_{Rx}	Quantité de médicament	g
Scr	Créatinémie sérique	$\mu mol/L$
SEV	<i>Safe and Effective Variability</i>	%
T	Temps	h
$T_{1/2}$	Temps de demi-vie	h
TC	Concentration cible, <i>Target Effect</i>	
TD_{50}	Dose produisant une effet toxique dans 50% de la population	mg
TE	Effet cible, <i>Target Effect</i>	

Notation	Interprétation	Unité
T_{\max}	Temps nécessaire pour atteindre le C_{\max}	h
Vc	Volume central	L
Vd	Volume de distribution	L
V_{\max}	Vitesse maximale de la capacité métabolique	h^{-1}
y_{ij}	Concentration du i ème individu au j ème temps	g/L

Chapitre 2

τ_k	Ensemble des temps d'administration	h
CL/F	Clairance apparente	L/h
C_{\max}	Concentration maximale	$\mu g/mL$
CV	Coefficient de variation	%
D	Dose	mg
F	Biodisponibilité	%
Ka	Constante d'absorption	h^{-1}
TDD	Dose totale journalière	mg
TI_A	Indicateur thérapeutique pour le taux de patient subissant des effets secondaires	%
TI_{Comb}	Indicateur thérapeutique pour le taux de patient ayant une expérience d'effets secondaires	%
TI_{Eff}	Indicateur thérapeutique pour le temps effectif	h
$TI_{NR/R/A}$	Indicateur thérapeutique pour la catégorie de patients étant partiellement non répondant, répondant, et avec des effets secondaires	%
TI_R	Indicateur thérapeutique pour le taux de répondant	%
$TI_{R/A}$	Indicateur thérapeutique pour le taux de répondant subissant partiellement des effets secondaires	%
TI_{Tox}	Indicateur thérapeutique pour le temps avec effets secondaires	h
TW_{\max}	Limite supérieure de la zone thérapeutique ou	$\mu g/mL$

Notation	Interprétation	Unité
	Concentration minimale toxique	
TW_{min}	Limite supérieure de la zone thérapeutique ou Concentration minimale efficace	$\mu g/mL$
V/F	Volume apparent	L
w_{Eff}	Pondération donnée par le médecin pour TI_{Eff}	—
w_R	Pondération donnée par le médecin pour TI_R	—
w_{Tox}	Pondération donnée par le médecin pour TI_{Tox}	—
w_{Comb}	Pondération donnée par le médecin pour TI_{Comb}	—

Chapitre 3

τ_{ji}	j ème temps d'administration du i ème individu	h
τ_{jref}	j ème temps d'administration du régime de référence	h
τ_k	Ensemble des temps d'administration	h
$Alag$	Délai avant l'apparition des concentrations sanguines	h
CL/F	Clairance apparente	L/h
$CORR(\theta)$	Corrélation entre CL/F et Vd/F	—
D	Dose	mg
ED_{50}	Dose qui bloque 50% des transporteurs de la dopamine	—
ED_{75}	Dose qui bloque 75% des transporteurs de la dopamine	—
Ka	Constante d'absorption	h^{-1}
T	Période de temps correspondant à la première administration	h
TI_{EffD1}	Indicateur thérapeutique pour le temps efficace en matinée	%
TI_{EffE}	Indicateur thérapeutique pour le temps efficace en soirée	%
TI_{EffD2}	Indicateur thérapeutique pour le temps efficace en après midi	%
TI_{EffP}	Indicateur thérapeutique pour le temps efficace pouvant être du matin, de l'après midi ou du soir	%
TI_{RCE}	Indicateur thérapeutique pour le <i>Roller Coaster Effect</i>	%
TI_{RD1}	Indicateur thérapeutique du taux de répondeur en matinée	%

Notation	Interprétation	Unité
TI_{RE}	Indicateur thérapeutique du taux de répondant en soirée	%
TI_{RD2}	Indicateur thérapeutique du taux de répondant en après midi	%
TI_{RP}	Indicateur thérapeutique du taux de répondant pouvant être du matin, de l'après midi ou du soir	%
t_{\max}	Temps nécessaire pour atteindre le C_{\max}	h
TOTAL	Performance d'un régime	%
TOX_{D1}	Probabilité pour un patient d'expérimenter des effets secondaires le matin	%
TOX_{D2}	Probabilité pour un patient d'expérimenter des effets secondaires l'après midi	%
TOX_E	Probabilité pour un patient d'expérimenter des effets secondaires en soirée	%
V/F	Volume apparent	L
WT	Poids du patient	kg

Chapitre 4

$ALAG$	Temps de délai avant l'apparition des concentrations sanguines	h
$C_{D_{\max}}$	Concentration maximale de la zone thérapeutique du jour	ng/mL
$C_{D_{\min}}$	Concentration minimale de la zone thérapeutique du jour	ng/mL
$C_{E_{\max}}$	Concentration maximale de la zone thérapeutique de la soirée	ng/mL
$C_{E_{\min}}$	Concentration minimale de la zone thérapeutique de la soirée	ng/mL
CL/F	Clairance apparente	L/h
$CORR(\theta)$	Corrélation entre CL/F et Vd/F	-
CV_{ALAG}	Coefficient de variation du temps de délai	%
CV_{CL}	Coefficient de variation de la clairance	%
CV_{K_a}	Coefficient de variation de la constante d'absorption	%
CV_{V_d}	Coefficient de variation du volume de distribution	%
F	Biodisponibilité	%

Notation	Interprétation	Unité
Ka	Constante d'absorption	h^{-1}
t_e	Heure de fin de première administration	h
t_{eD1}	Heure de fin de la zone chronothérapeutique en matinée	h
t_{eD2}	Heure de fin de la zone chronothérapeutique de l'après midi	h
t_{eE}	Heure de fin de la zone chronothérapeutique de la soirée	h
t_s	Heure de début de première administration	h
t_{sE}	Heure de début de première administration	h
t_{sD1}	Heure de début de la zone chronothérapeutique en matinée	h
t_{sD2}	Heure de début de la zone chronothérapeutique de l'après midi	h
T	Période de temps correspondant à la première administration	
TB_D	Zone chrono-thérapeutique du jour	—
TB_{D1}	Zone chrono-thérapeutique du matin	—
TB_{D2}	Zone chrono-thérapeutique de l'après midi	—
TB_E	Zone chrono-thérapeutique de la soirée	—
$TI_{Eff_{D1}}$	Indicateur thérapeutique pour le temps efficace en matinée	%
$TI_{Eff_{D2}}$	Indicateur thérapeutique pour le temps efficace en après midi	%
TI_{Eff_E}	Indicateur thérapeutique pour le temps efficace en soirée	%
TI_{Eff_P}	Indicateur thérapeutique pour le temps efficace pouvant être du matin, de l'après midi ou du soir	%
TI_{RD1}	Indicateur thérapeutique du taux de répondant en matinée	%
TI_{RD2}	Indicateur thérapeutique du taux de répondant en après midi	%
TI_{RE}	Indicateur thérapeutique du taux de répondant en soirée	%
TI_{RP}	Indicateur thérapeutique du taux de répondant pouvant être du matin, de l'après midi ou du soir	%
Vd/F	Volume apparent	L
WT	Poids du patient	kg

A mes parents, Mam et Pan,
Qui m'ont appris le goût du travail,
et tant d'autres valeurs.
A ma famille.

REMERCIEMENTS

Parmi les clichés sur les étudiants réalisant une thèse, le doctorant est un solitaire et son directeur de thèse, souvent aux abonnés absents, ne connaît que peu l'étudiant qu'il supervise. Je devrais donc me considérer comme extrêmement chanceux d'avoir pu travailler avec et pour les professeurs Fahima Nekka et Jun Li. Je les remercie pour toute la confiance qu'ils m'ont accordé au cours de ces années, en acceptant de co-encadrer ce travail, pour leurs multiples conseils et les heures consacrées à cette recherche. Je tiens également à remercier leur grande disponibilité et les qualités humaines d'écoute et de compréhension dont ils ont fait preuve tout au long de ce travail que ce soit à titre professionnel ou personnel. Je ne vous en remercierai jamais assez.

Mes remerciements vont également aux professeurs Valérie Gaëlle Roullin, Nicolas Simon, Denis DeBlois et Jacques Bélair qui ont accepté sans hésitation de participer à ce jury de thèse. Je leur suis reconnaissant pour tous les commentaires et questions suite à la lecture de ce travail.

Je remercie également les professeurs Denis DeBlois et Philippe Robaey en tant que membres de mon comité aviseur. Leurs conseils et suggestions tout au long de ce projet ont enrichi ma réflexion. J'en profite aussi pour adresser mes plus vifs remerciements au professeur Philippe Robaey, "notre Philippe", pour l'étroite collaboration que nous avons eue. Votre très grande disponibilité, nos emails échangés jusqu'à une heure tardive, votre enthousiasme à discuter de votre pratique médicale, votre préoccupation envers les jeunes patients ainsi que votre humour ont été des sources d'inspiration et ont participé grandement à ces travaux de recherche.

Je tiens à remercier tous mes collègues et amis de l'Université de Montréal qui m'ont cotoyé et souvent subi mon "grain de folie" : les membres de notre laboratoire de pharmacométrie : Oliv' (et Julie), Leila (et Sharouz), Mario, Xiao, Sarem, Morgan (et Jesse), Steven (et son chat), Abbass, Sara (et son carnet), Sarah-Jade, Bamba, Nouredine, Iman et Marista ; les amis du troisième étage dont Katia, Xav', Catherine, Deniz et Priscilla et ceux du quatrième dont Jean-Mimi et

Soudeh. Un grand merci pour nos repas du midi et samedis soir. J'en profite aussi pour remercier tous les surveillants des examens de la faculté de pharmacie avec une spéciale dédicace aux "anciens" : Fanny, Delphine, Anne-Marie, Marijo, Jade, Lucie, Dario, Vincent, Carlos, Jean-Richard ou aux plus récents : Odile, Sophie, Lucie, Majda, Alexanne, Elie...

Je remercie aussi Toinou pour son amitié depuis tant d'années, des bancs de l'université de France jusqu'à Montréal, la team du Séville (Lynn, Ismail et Shervin) et également Edward.

Mes remerciements vont à tous mes amis de France (ceux de Valence, d'Ardèche ou de Lyon) que je vois moins souvent depuis mon départ et notamment le groupe de M1 de Lyon : Carine, Manon, Marjorie, Claudine, Blaise, leurs conjoints et enfants. Notre groupe s'étoffe d'année en année avec l'arrivée des jeunes pousses. C'est toujours sympa de vous revoir quand je rentre et d'avoir eu de vos nouvelles tout au long de ces années!!!

Je voudrais exprimer toute ma gratitude à ma famille et particulièrement à mes parents Mylène et Guy sans qui, rien n'aurait été possible. Cette thèse leur doit beaucoup (notamment dans la correction des fautes d'orthographe). Je les remercie pour m'avoir permis de faire ce que je voulais (dans la limite du raisonnable) et d'avoir respecté et encouragé mes choix et envies. Leur soutien tout au long de mes études a été sans failles ! Je remercie aussi mes petites soeurs : Anne-Laure et Thildou. Cette thèse est aussi un peu la leur. Enfin, je veux aussi rendre hommage à mes grands parents tout en ayant une pensée émue pour ceux qui nous ont quittés.

A tous ceux que je n'ai pas cité nommément dans cette liste et qui ont contribué de près ou de loin à mon cheminement, je vous adresse toute ma reconnaissance et ma gratitude. Pour finir, non, définitivement le doctorant n'est pas un solitaire!!!

AVANT-PROPOS

L'objectif de cette dissertation est de présenter le développement d'une nouvelle méthodologie d'adaptation posologique en évaluant la performance des régimes d'administration en matière de dose et de temps d'administration. La motivation nous concernant était triple : d'un point de vue clinique, proposer une posologie optimale pour le patient en maximisant l'effet thérapeutique et en minimisant les effets secondaires du médicament ; d'un point de vue du patient, proposer une posologie optimisée tenant compte de sa routine quotidienne en limitant autant que possible le recours à des techniques invasives. Pour finir, ces deux aspects, parfois contraires, ont été conciliés en un outil d'aide à la décision clinique sous forme d'application mobile. Cette application participe de fait à étendre le potentiel de la pharmacométrie à la santé mobile.

Dans un premier temps, je commencerai par revenir sur les problématiques inhérentes à la sélection de la posologie et sur les stratégies ou méthodes actuelles mises en place pour les surmonter, que ce soit dans le contexte du développement du médicament ou en pratique clinique. Dans un second temps, je présenterai brièvement les caractéristiques de l'approche développée, les psychostimulants impliqués et leur utilisation clinique dans le traitement d'un trouble neurodéveloppemental.

Les publications associées à cette thèse sont présentées dans l'ordre suivant :

- Bonnefois G, Barrière O, Li J, Nekka F. A Probabilistic Strategy for Group-Based Dose Adaptation. *In the European Consortium for Mathematics in Industry 2014 proceeding*, 2014
- Bonnefois G, Barrière O, Nekka F, Li J. A computational strategy for dose adaptation at the population and group levels. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 10(3) :52 - 63, May- June 2015
- Bonnefois G, Robaey P, Barrière O, Li J, Nekka F. An Evaluation Approach for the Performance of Dosing Regimens in ADHD Treatment. *Soumis à the Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, Juin 2016

- Bonnefois G, Robaey P, Li J, Nekka F. A Minimally Invasive Approach to Guide Methylphenidate Individualization in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Manuscript en préparation (30 pages)

Le premier article, définissant l'aspect mathématique de l'algorithme en un format court n'a pas fait l'objet d'un chapitre spécifique. Néanmoins la méthodologie est présentée en détail dans le chapitre 2.

En tant que premier auteur, j'ai énoncé mes hypothèses, revu la littérature, développé les algorithmes et rédigé les articles. Mes co-directeurs de thèse, les Prs. Fahima Nekka et Jun Li ont contribué à l'initiation et la formulation des problématiques ainsi qu'à la rédaction et la correction des articles. Le Pr. Philippe Robaey a initié la problématique clinique et a participé à la finition des articles. Le Dr. Olivier Barrière a aidé à mettre au point la première version web et à la connexion des différentes plateformes informatiques utilisées dans ce projet.

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

Le succès de la thérapie dépend en grande partie du fait que les effets thérapeutiques du médicament soient atteints et que ses effets secondaires soient limités. Pour atteindre ce but, une bonne utilisation du médicament est cruciale et conduit à une amélioration de la posologie. Cette dernière se compose de (i) la voie d'administration, définie au cours du développement du médicament, (ii) la dose (quantité administrée) et (iii) sa fréquence d'administration. Les deux derniers aspects définissent le régime d'administration du médicament. Cependant, la détermination de la posologie est un processus lent et coûteux en terme de ressources (humaines, financières...).

L'apport de techniques de modélisation et de simulation, et ce, dès les premières étapes du développement du médicament jusqu'à son administration finale chez le patient, permet de résoudre de nombreuses problématiques inhérentes à son utilisation.

L'essor de la puissance de calcul des ordinateurs dans les dernières décennies a permis l'utilisation de méthodes *in silico* dans le domaine de la santé, modifiant profondément la pratique médicale [1]. L'émergence des nouvelles technologies, quant à elle, peut transformer considérablement la relation médecin/patient en proposant des alternatives au modèle traditionnel paternaliste.

L'approche de modélisation et simulation, couplée aux récentes avancées technologiques, permet de concevoir sous un nouveau jour la recherche d'une posologie, la plus adaptée possible, aux besoins thérapeutiques des patients. En outre, le développement d'outils en ligne permet une approche quantitative de la pratique clinique, l'éducation du patient et son interaction étroite avec le personnel soignant.

Dans le cadre de cette thèse, j'ai suivi cette philosophie pour développer une méthodologie d'optimisation de la posologie, implémentée dans une application mobile, pour les enfants atteints du Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans

Hyperactivité (TDA/H). Une revue de littérature, les éléments et concepts nécessaires seront introduits par la suite.

1.1 Méthodes courantes pour la sélection de la posologie

La posologie concerne essentiellement les quantités de médicament et ses modalités d'administration, selon la population ciblée.

Une posologie adéquate répond à l'impératif des 5B : "Administrer le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment, au Bon patient" [2]. Autrement dit, la meilleure dose doit être sélectionnée pour atteindre une cible thérapeutique tout en permettant une grande flexibilité des temps d'administration pour les patients.

Selon le besoin, la posologie peut s'appliquer à une population, un groupe, ou le cas échéant, à un patient donné.

L'identification et la sélection de la posologie débutent dès les premières phases du développement clinique d'un médicament. Cela consiste à sélectionner une posologie la plus simple possible, idéalement, avec une dose unique qui soit adéquate pour l'ensemble des patients.

1.1.1 Approche classique dans le développement du médicament

De manière classique, la sélection de la posologie est réalisée au cours de la phase I du développement clinique du médicament, dite phase exploratoire, par la méthode d'escalade de dose (*dose escalation*) sur des cohortes composées d'un nombre limité de patients traités à des doses uniques. Ces dernières sont sélectionnées lors d'études précliniques chez les animaux [3]. Le protocole (schéma 3+3) le plus largement utilisé est une modification du schéma "up and down", décrit par Dyxon *et al* et adapté par la suite aux essais cliniques par Storer *et al* [4, 5]. L'escalade de dose est un processus itératif fondé sur l'observation de doses limitantes toxiques (DLT) pour chaque niveau de dose [6]. Cette procédure permet de sélectionner une dose optimale pour la population étudiée et est illustrée dans la figure 1.1. Trois patients

sont inclus pour un niveau de dose (n) préalablement défini dans le protocole de l'essai. Un seuil d'au moins 33% de DLT observées cause un arrêt de l'escalade de dose. Pour un niveau de dose donné (n), le processus d'escalade de dose est décrit comme suit :

- Si aucune DLT n'est observée, trois nouveaux patients sont inclus pour le niveau de dose suivant ($n+1$).
- Si un patient expérimente une DLT, trois nouveaux patients sont inclus pour le même niveau de dose (n).
- Si deux DLTs sont observées dans une cohorte de trois ou six patients, l'escalade de dose est arrêtée.

Lors de l'arrêt de ce processus d'escalade de dose, la dose maximale tolérée est ainsi sélectionnée par la dose du niveau précédent ($n-1$) et trois nouveaux patients sont inclus à cette dose-ci, afin de définir si cette dose maximale peut faire l'objet d'une recommandation pour les études de phase II [6].

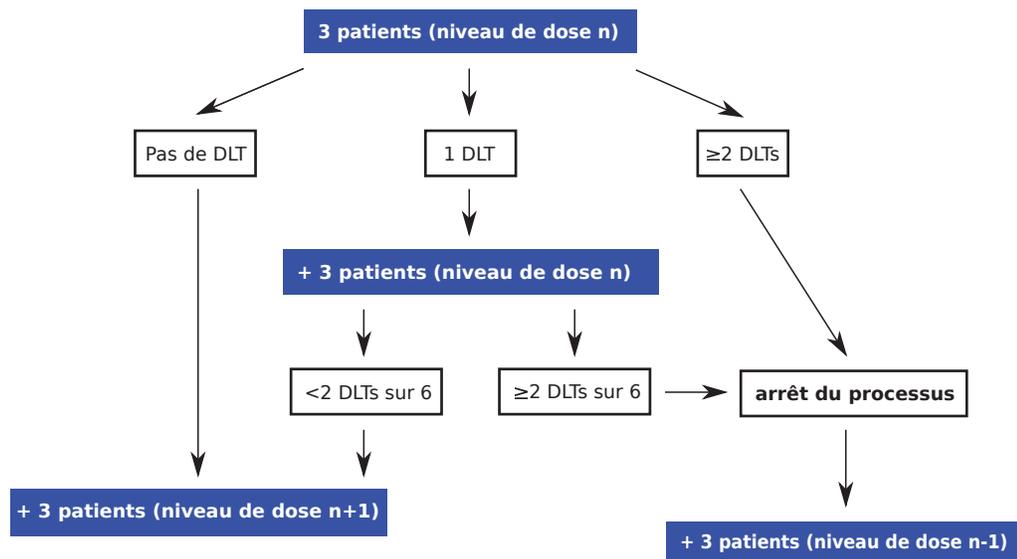


Figure 1.1 – Schéma d'escalade de dose 3+3. DLT correspond à la dose où survient une toxicité chez un patient. Adapté de [3].

Cette approche est facile d'utilisation et ne nécessite pas d'avoir recours à des techniques statistiques complexes. Néanmoins, si la dose de départ est trop éloignée de la dose maximale tolérée, un nombre élevé de niveaux de dose sera nécessaire pour atteindre la dose maximale, rallongeant ainsi le processus d'escalade de dose [3]. En outre, une limitation additionnelle survient pour l'escalade de dose en oncologie, puisque les sujets en phase I sont des patients traités à des doses infra-thérapeutiques.

Pour surmonter les limites de cette approche et réduire la durée de ce processus, d'autres méthodes dérivant de ce schéma 3+3 ont été développées, fondées aussi sur l'apparition de toxicités [3].

1.1.2 Approche en pratique clinique

En pratique clinique, la sélection de la posologie pour un patient est généralement empirique. Elle est fondée essentiellement sur l'expérience du médecin qui tient compte des lignes directrices des agences réglementaires et de la monographie du médicament utilisé. Chez les médecins de première ligne, cette approche est très utilisée.

1.2 La variabilité : facteur déterminant dans la sélection de posologie d'un médicament

L'objectif de proposer une posologie unique pour tous les individus n'est pas toujours réalisable puisque le corps humain peut réagir de différentes façons au traitement, même pour une dose administrée identique. En effet, nombre de médicaments présentent une variabilité à la fois dans leur pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamie (PD), telle que décrit dans la figure 1.2 appelant ainsi à une nécessaire individualisation de la posologie pour certains patients qui devraient être caractérisés de manière précise [7].

Le terme de pharmacocinétique a été introduit par Dost en 1953 pour étudier le devenir du médicament après son administration dans l'organisme [8]. En

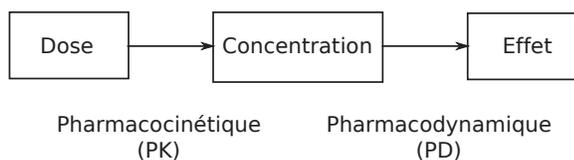


Figure 1.2 – La relation dose-réponse d’un médicament décomposée en une relation dose-concentration (PK) et une relation concentration-effet (PD) qui sont deux composantes de l’effet thérapeutique d’un médicament

d’autres termes, il s’agit d’étudier la façon dont l’organisme affecte un médicament administré sur les mécanismes suivants tels que son absorption, sa distribution dans l’organisme, ses changements chimiques et ses voies d’élimination dans le corps, au cours du temps. Aujourd’hui, ces processus sont regroupés dans l’acronyme ADME pour Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion du médicament [8]. L’étendue et le taux de ces processus sont dépendants à la fois des propriétés physico-chimiques du médicament et du système de libération du médicament (voie d’administration : orale, intraveineuse...) mais aussi des propriétés biologiques du patient (ou de l’animal) recevant le médicament. Idéalement, la concentration du médicament devrait être mesurée au site d’action du médicament. Néanmoins, compte tenu de son inaccessibilité, les concentrations du médicament sont mesurées dans la circulation sanguine avec pour présupposition le fait que les concentrations sanguines sont en équilibre avec les concentrations au site d’action [9]. En conséquence, la variation de la concentration sanguine du médicament est le résultat de ces processus physiologiques.

La pharmacodynamie, quant à elle, est l’étude des effets thérapeutiques du médicament sur l’organisme. Différentes doses peuvent générer des effets thérapeutiques positifs et des effets indésirables négatifs.

L’effet du médicament peut être exercé en utilisant divers mécanismes mais requiert souvent une interaction avec une cible spécifique, qui dans un second temps déclenchera l’effet biologique. Ce dernier peut être considéré comme une réaction immédiate ou bien comme une succession d’événements.

L’effet du médicament est relié à sa concentration au site d’action, impliquant

de fait un lien entre PK et PD [10]. Selon le mécanisme d'action, la corrélation entre la concentration du médicament et son effet peut être directe, décalée dans le temps, ou indirecte parce que le médicament ne produit pas l'effet mais en contrôle son évolution [11].

Influence de la variabilité sur la PK/PD

L'effet thérapeutique est influencé par chaque étape de ces processus PK/PD, rendant difficile une posologie universelle pour tous les patients. Il a été rapporté pour la théophylline que la variabilité de la PK et la PD contribue pour 19% et 9% à la variabilité totale cumulée, respectivement [12].

La variabilité PK peut être décrite par des changements dans certains processus biologiques au niveau de l'ADME [13]. La variabilité PD peut survenir à cause du polymorphisme des récepteurs, impliquant une réponse différente à leur niveau et donc des interactions différentes avec le médicament [12]. La figure 1.3 illustre différentes sources de variabilité pouvant survenir dans la relation PK/PD.

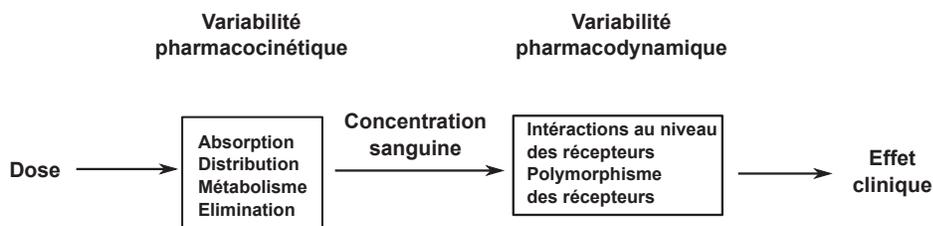


Figure 1.3 – Schéma de certaines sources de variabilité dans les relations PK/PD. Adapté de [14]

En outre, il a été rapporté que 20% et 34% de la variabilité totale cumulée est expliquée par la formulation des médicaments et l'observance du patient, respectivement [12]. D'autres sources de variabilité, peuvent contribuer à l'identification de la dose optimale.

Facteurs génétiques :

La pharmacogénétique, *i.e.* l'étude des différences génétiques et leur influence sur la réponse clinique, souligne le rôle majeur joué par les facteurs génétiques, dans la détermination de la réponse aux médicaments, que ce soit dans les processus PK, impliqués notamment dans le métabolisme ou le transport des médi-

caments, ou PD concernant des gènes codant pour des éléments constitutifs ou fonctionnels des voies physiologiques ciblées par l'action des médicaments tels que les neuromédiateurs comme le gène DRD2 (*dopamine receptor D2*) [15]. Néanmoins d'autres facteurs génétiques influencent les effets thérapeutiques des médicaments, sans pour autant avoir un lien direct avec leur PK/PD comme par exemple, les gènes AHR (*aryl-hydrocarbon receptor*) qui codent des facteurs de transcription modulant l'expression de gènes, impliqués dans le métabolisme et le transport des médicaments [15].

La pharmacogénétique vise à améliorer l'efficacité et l'innocuité des traitements en permettant de (i) catégoriser les patients selon leur profil génétique de façon à cibler spécifiquement un médicament dont l'efficacité est reconnue pour ce type de profil génétique, (ii) prédire l'efficacité du médicament selon le génotype du patient pour des polymorphismes génétiques modifiant les propriétés PK/PD du médicament et (iii) anticiper et éviter la survenue d'effets indésirables chez des patients dont le génotype confère un risque de toxicité aggravée pour certains médicaments [15, 16]. Cette individualisation des traitements nécessite le développement de tests simples, utilisables en pratique médicale courante, et s'inscrit dans le contexte de la médecine personnalisée ou la médecine de précision (*precision medicine*).

Facteurs non génétiques :

D'autres facteurs non génétiques peuvent influencer les processus PK tels que les états physiologiques dûs à l'âge (nouveau-nés, personnes âgées) et à la grossesse, les fluctuations co-morbides, les interactions médicamenteuses ou les facteurs environnementaux (tabac, alcool, alimentation, sport...) [17, 18]. Les processus PD peuvent être influencés par (i) la tolérance correspondant à une désensibilisation (*down-regulation*) des récepteurs qui entraîne une diminution de l'effet pharmacologique du médicament lorsque celui-ci est administré de façon répétée, (ii) la dépendance avec l'apparition de troubles lors de l'arrêt de la médication, ou (iii) la chronopharmacologie où l'activité PD est modulée suivant l'heure d'administration du médicament. Ce dernier phénomène s'explique par la présence de rythmes

circadiens régulant un grand nombre de processus physiologiques et biologiques (sommeil, rythme cardiaque...).

D'autres facteurs :

D'autres facteurs, tels que les erreurs de mesures ou du temps de prélèvement, ainsi que l'effet placebo peuvent aussi contribuer à la variabilité observée [19].

Toutes ces sources de variabilité peuvent être étudiées et classifiées suivant différents niveaux : inter-sujet ou inter-individuel (*between-subject variability* : BSV), intra-sujet ou intra-individuelle (*within-subject variability* : WSV), ou inter-occasionnelle (*inter-occasion variability* : IOV). La variabilité résiduelle comprend tout le reste.

Conséquence de la variabilité

La variabilité dans la réponse du médicament est souvent difficile à prévoir. Ceci constitue une limitation importante pour la pratique pharmaceutique.

Par exemple, avec une importante variabilité inter-sujet, la prescription d'une dose universelle pour les patients n'impliquera pas une même efficacité et pourrait le cas échéant, être potentiellement dangereuse et renforcer de fait l'iatrogénie médicamenteuse [15]. Ceci pose un réel problème de santé publique.

En terme d'efficacité du médicament, il a été estimé que le taux de réponse des patients varient de 25 à 80% pour la plupart des médicaments utilisés dans les maladies les plus fréquentes, avec par exemple, un taux d'efficacité de 62% et 60% pour la dépression et la schizophrénie, respectivement [20].

En terme de toxicité du médicament, des études menées aux Etats-Unis ont estimé que les effets secondaires des médicaments étaient responsable de 2,4% à 6,5% des hospitalisations dans les années 1990 [21, 22] tandis qu'en 1998, les effets indésirables graves étaient responsables de 100 000 décès par année, les classant entre la quatrième et la sixième cause de mortalité [21–23]. Des études plus récentes font état de chiffre en hausse [24, 25]. La mortalité et la morbidité associées aux effets indésirables des médicaments s'approchent de celles du cancer ou des maladies cardiovasculaires dans les pays occidentaux qui sont les premières causes de mortalité [26].

La WSV est un défi supplémentaire pour le clinicien, puisqu'il doit savoir, par

exemple, le moment où surviennent les changements au sein du patient, de façon à pouvoir modifier la posologie du médicament au cours du traitement pour un meilleur effet thérapeutique.

Pour l'industrie pharmaceutique, les effets indésirables (innocuité clinique et toxicologie non-clinique) représentent un grand défi puisqu'ils sont responsables de près de 50% des arrêts précoces lors du développement du médicament [27] et peuvent conduire à un retrait des médicaments du marché [29].

L'ampleur des conséquences liées à la variabilité de réponse aux médicaments est causée par une dose inadéquate pour 75% des effets indésirables [30]. En conséquence, le succès de la thérapie requiert la caractérisation précise de la relation dose-réponse, l'identification et la quantification des possibles causes de variabilité. L'optimisation de la posologie et ce, dès les premières étapes du développement du médicament jusqu'à son utilisation finale pour un patient donné, permet de maximiser l'efficacité du médicament tout en minimisant le risque de survenue d'effets indésirables, définissant l'adaptation posologique (*dose adaptation*) [31]. Cette dernière permet un traitement beaucoup plus individualisé, de façon à augmenter le succès de la thérapie tout en minimisant les effets secondaires. En conséquence, l'utilisation de modèles mathématiques, par l'identification et la quantification des sources de variabilités des processus PK/PD, est un atout pour l'optimisation de la posologie d'autant plus que la modélisation mathématique est considérée comme une méthode efficace dans l'accomplissement de cette tâche.

1.3 Modélisation de Pharmacocinétique de Population :

La modélisation PK/PD lie la PK et la PD dans le but d'établir et d'évaluer les relations dose-concentration-effet pour décrire et prédire le comportement pharmacologique du médicament pour un régime d'administration donné [32]. Cette modélisation permet de quantifier les processus allant de l'administration d'une dose de médicament à ses effets thérapeutiques ou secondaires, en identifiant une partie de la variabilité. La modélisation peut jouer un rôle important tout au long

du processus du développement du médicament, depuis les études précliniques jusqu'aux études cliniques de phase III. Les processus biologiques PK/PD peuvent être modélisés par différentes approches permettant d'estimer les paramètres associés à leurs modèles. Ces approches de modélisation, selon la complexité de techniques mathématiques impliquées, sont les suivantes : l'approche (i) pharmacocinétique non-compartmentale (NCA), (ii) compartmentale, (iii) pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) et (iv) pharmacocinétique de population (Pop-PK). Ces approches sont brièvement présentées ci-dessous.

1.3.1 L'analyse pharmacocinétique non-compartmentale

Description

Le principe du NCA est fondé sur le fait qu'aucun modèle compartimental spécifique n'est nécessaire (modèle indépendant) que ce soit pour le médicament ou ses métabolites, bien que l'élimination du médicament, présumée linéaire, survienne à partir du compartiment d'échantillonnage [33]. De plus, ces modèles sont fondés sur des équations algébriques et la distribution de leurs paramètres est assumée constante. Les paramètres peuvent être décrits quelque soit l'allure des concentrations en fonction du temps. L'Aire Sous la Courbe (ASC) décrit la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps et définit l'exposition au médicament. Elle peut être calculée par une intégrale telle que :

$$ASC_{0-\infty} = \int_0^{\infty} C(t)dt \quad (1.1)$$

où C est la concentration en fonction du temps t

L'aire totale ($ASC_{0-\infty}$) est estimée par la méthode des trapèzes ou des log-trapèzes (ASC_{0-t_n}) à laquelle une aire extrapolée est ajoutée ($ASC_{t_n-\infty}$) telle que :

$$ASC_{0-\infty} = \sum_{i=0}^{n-1} \left(\frac{C_i + C_{i+1}}{2} \times (t_{i+1} - t_i) \right) + \frac{C_n}{\lambda_z} \quad (1.2)$$

où C_i est la concentration mesurée au temps t_i ; t_n est le temps correspondant à la dernière concentration mesurée; C_n est la concentration mesurée au temps

t_n ; λ_z correspond à la constante d'élimination d'ordre 1 qui est aussi la pente de décroissance terminale (k_{el}).

La constante d'élimination, pour être mesurée correctement, nécessite 3 ou 4 observations durant la phase terminale d'élimination. Comme énoncé précédemment, elle permet d'estimer l'ASC totale. De plus, la demi-vie apparente d'élimination est calculée en utilisant la constante d'élimination.

Connaissant l'ASC, il est possible de calculer la clairance définissant la capacité d'élimination du médicament par unité de temps. Celle-ci peut être calculée, lors d'une administration en intra-veineuse telle que :

$$CL = \frac{\text{Dose}}{ASC_{0-\infty}} \quad (1.3)$$

Un paramètre PK additionnel, la demi-vie ($T_{1/2}$), est utilisée pour quantifier l'élimination des médicaments à partir de la constante d'élimination. La $T_{1/2}$ représente le temps nécessaire pour que les concentrations diminuent de moitié et peut être calculée comme suit :

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} \quad (1.4)$$

Outre la $T_{1/2}$, le temps de résidence moyen (MRT : *Mean Residence Time*), est un paramètre permettant de mesurer le temps passé par le médicament dans l'organisme. Il est calculé tel que :

$$MRT = \frac{ASMC}{ASC} \quad (1.5)$$

où ASMC est l'ASC d'ordre 1 (premier moment) tel que :

$$ASMC_0^\infty = \sum_{i=0}^{n-1} \left(\frac{t_i C_i + t_{i+1} C_{i+1}}{2} \times (t_{i+1} - t_i) \right) + \frac{t_n C_n}{\lambda_z} + \frac{C_n}{\lambda_z^2} \quad (1.6)$$

En outre, d'autres paramètres PK, *i.e.* la concentration maximale (C_{\max}) et le temps nécessaire pour l'atteindre (T_{\max}) peuvent être visuellement estimés, comme l'indique la figure 1.4.

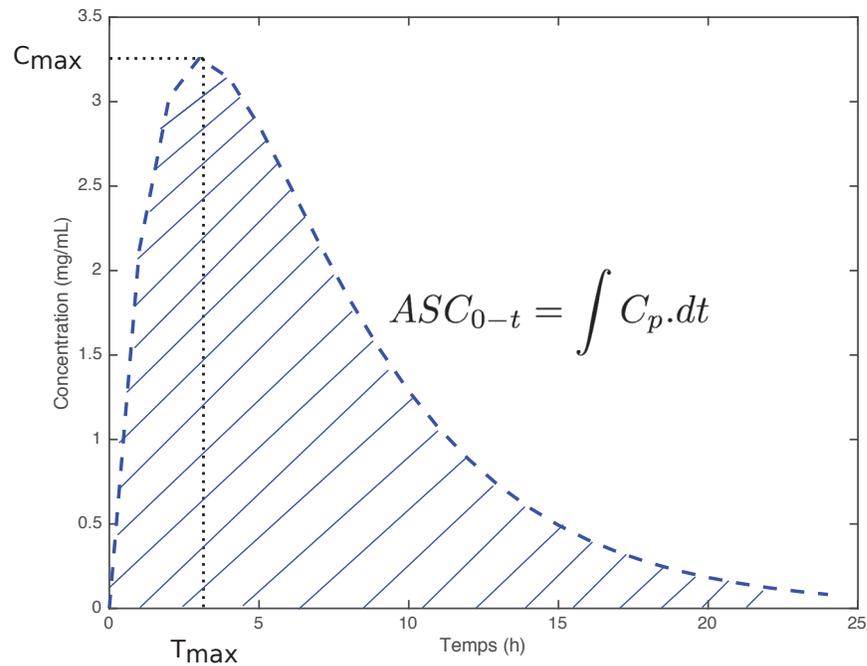


Figure 1.4 – Estimation graphique du T_{max} et C_{max} pour un individu donné

Utilisée notamment en PK préclinique ou clinique de phase I, cette approche permet d'estimer rapidement et simplement les paramètres PK du médicament à partir de ses concentrations plasmatiques *via* l'estimation précise de la constante d'élimination (k_{el}) et de l'ASC.

En conséquence la qualité et le nombre de points de concentration disponibles notamment dans la phase terminale d'élimination sont déterminants pour cette estimation. D'ailleurs pour les autorités régulatrices, pour qu'une étude de PK soit valide, il est nécessaire que le rapport entre l' ASC_{0-t_n} et l' $ASC_{0-\infty}$ soit supérieur à 80% [34].

Avantages

Les avantages de la méthode NCA sont sa simplicité, avec une estimation des paramètres sans les limites et présuppositions des modèles ainsi qu'une utilisation pratique en recherche et développement. En outre, elle est approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA). Néanmoins, elle présente un certain nombre de

limitations [8].

Limitations

L'analyse non compartimentale n'élucide pas complètement les constantes et les paramètres physiologiques. Les paramètres sont fondés seulement sur les données. En conséquence, l'analyse est sensible à la fréquence et la durée de prises d'échantillons définies par le protocole expérimental [8]. De plus, il est impossible de prédire l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques. En outre, le NCA ne tient pas compte de la BSV.

1.3.2 L'analyse pharmacocinétique compartimentale individuelle

Description

Pour surmonter les limites de l'approche non compartimentale, les modèles compartimentaux ont été développés dans le but de décrire le devenir des concentrations plasmatiques du médicament en fonction du temps [35]. Cette approche est très utilisée en PK préclinique et clinique.

L'approche compartimentale fait l'hypothèse que le corps humain peut être décrit par une série de compartiments homogènes, reliés entre eux par des constantes de transfert [8]. La distribution du médicament dans le corps est représentée et fondée sur ces compartiments. Pour les modèles les plus simples, un compartiment central est défini, correspondant essentiellement au sang ou plasma dans lequel le médicament est, initialement et rapidement, distribué. Si le médicament se distribue dans d'autres tissus, l'équilibre sera atteint plus lentement et des compartiments périphériques doivent être ajoutés. En effet le compartiment central représente en général la circulation systémique, les fluides extracellulaires et les tissus ou les organes hautement perfusés (foie, reins..) qui atteignent rapidement un équilibre avec la circulation sanguine et sont cinétiquement indistinguables de celle-ci [8]. Par contre, les compartiments périphériques représentent des tissus plus faiblement perfusés (les muscles, la peau...). En conséquence, l'équilibre entre les concentrations systémiques et périphériques est atteint plus lentement. Chaque compartiment est défini par une quantité de médicament dans un certain volume, permettant de re-

présenter sa taille et sont reliés entre eux par des constantes de transfert, traduisant des vitesses d'échanges entre les compartiments [8]. Ces constantes de transfert sont dites micro-constantes telles que k_{el} , k_{12} ..., illustrées par la figure 1.5, ou macro-constantes tels que clairance d'élimination (CL), le volume de distribution (Vd) et sont déduites les unes des autres par des équations mathématiques telles que $k_{el} = \frac{CL}{Vd}$.

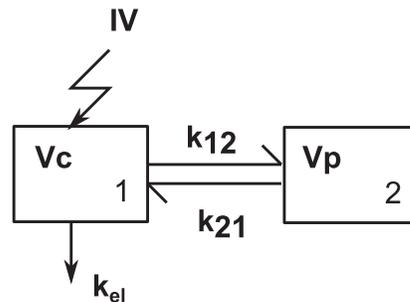


Figure 1.5 – Représentation schématique d'un modèle à 2 compartiments; IV : administration intraveineuse; Vc : volume central; Vp : volume périphérique; k_{el} est la constante d'élimination; k_{12} est la constante de transfert du compartiment 1 vers 2; k_{21} est la constante de transfert du compartiment 2 vers 1

Chaque compartiment est donc décrit par une équation différentielle associant les entrées et les sorties du médicament [36]. Le transfert de médicament d'un compartiment à l'autre suit généralement une cinétique d'ordre 1, autrement dit la vitesse de transfert (quantité de médicament sortant d'un compartiment par unité de temps) est proportionnelle à la quantité (Q_{Rx}) de médicament présente dans le compartiment en amont telle que décrite par l'équation 1.7.

$$\frac{dQ_{Rx}(t)}{dt} = -kQ_{Rx}(t) \quad (1.7)$$

avec k : la constante de vitesse et $Q_{Rx}(t)$ la quantité de médicament à l'instant t .

En guise d'exemple, le système d'équations différentielles (ODE) qui régit un modèle à deux compartiments avec une administration intraveineuse est décrit par

la figure 1.5 et le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} \frac{dA1}{dt} = -k_{12} \times A1 + k_{21} \times A2 - k_{el} \times A1 \\ \frac{dA2}{dt} = k_{12} \times A1 - k_{21} \times A2 \end{cases} \quad (1.8)$$

avec A1 et A2, la quantité de médicament dans les compartiments 1 et 2, respectivement.

Néanmoins les vitesses d'échange entre les compartiments ne se limitent pas aux cinétiques d'ordre 1. Des cinétiques d'ordre 0 (diffusion active à vitesse constante et indépendante de la concentration du médicament) ou non-linéaire faisant intervenir un processus saturable (facteur limitant : quantité de transporteurs en cas de transporteur actif, quantité d'enzymes dans le métabolisme) de type Michaelis-Menten peuvent aussi être utilisés. Ces vitesses non linéaires sont rencontrées dans certains phénomènes biologiques tels que les complexes enzyme-substrat ou les fixations saturables à des récepteurs (ou à des protéines plasmatiques). Deux paramètres (V_{\max} , K_m) permettent de définir une équation de Michaelis-Menten, *i.e.* dans le cas d'une saturation métabolique, la vitesse maximale à laquelle la métabolisation peut avoir lieu (V_{\max}) et la concentration en médicament permettant d'atteindre la moitié de la capacité maximale d'affinité pour les enzymes de métabolisation (K_m ou constante de Michaelis-Menten). Pour une élimination de type Michaelis-Menten, l'équation 1.8 devient :

$$\begin{cases} \frac{dC1}{dt} = -\frac{V_{\max}}{K_m + C1} \times C1 - k_{12} \times C1 + \frac{k_{21} \times V2}{V} \times C2 \\ \frac{dC2}{dt} = \frac{k_{12} \times V}{V2} \times C1 - k_{21} \times C2 \end{cases} \quad (1.9)$$

avec C1 et C2 les concentrations du médicament dans les compartiments 1 et 2, respectivement.

Guidé par le principe de parcimonie, l'approche compartimentale en PK comporte rarement plus de trois compartiments au risque de faire face à un problème

d'identifiabilité du modèle [37].

Ces modèles sont souvent utilisés dans les premières étapes de caractérisation des propriétés PK d'un nouveau médicament lors d'études précliniques ou cliniques de phase I. Une fois la validation du modèle obtenue, l'impact d'un changement de dose sur certains paramètres PK individuels, *i.e.* la concentration maximale, la concentration à l'équilibre, ou la concentration au temps zéro (C_{\max} , C_{ss} , C_0 , respectivement), peut être prédit à condition que cette dose soit préalablement comprise dans un intervalle de dose déjà caractérisé.

Avantages

L'approche compartimentale permet de modéliser la non-linéarité du comportement du médicament. Elle fournit des hypothèses sur le modèle structural. Cette approche permet aussi d'adapter les posologies pour une PK linéaire et d'optimiser le protocole d'études précliniques ou cliniques en déterminant le temps d'échantillonnage optimal des données par analyse de sensibilité du modèle, fondé sur le calcul des dérivées partielles [37]. En outre, cette approche peut servir de support dans la recherche translationnelle.

L'utilisation et l'application des modèles PK classiques ont été facilitées par l'accessibilité à des logiciels dédiés, tels que Winnonlin[®] (Pharsight) ou Kinetica[®] (Thermo Scientific).

Limitations

Néanmoins, comme le choix du modèle PK se fait *a posteriori* en utilisant les concentrations sanguines du médicament observées, et repose sur des critères statistiques, la structure et la robustesse du modèle final dépendent largement de la qualité des données expérimentales (*data-based model*). L'approche classique est restreinte dans ses possibilités d'extrapolations intra- et inter-espèces, de l'adulte à l'enfant puisque la modélisation compartimentale est réalisée pour chaque individu... Il est aussi difficile de caractériser et prédire la toxicocinétique des xénobiotiques, mais aussi d'estimer la concentration du xénobiotique et/ou de ses métabolites au site d'action puisque ce dernier est difficilement accessible aux méthodes invasives [37]. Comme pour la méthode NCA, la méthode compartimentale

classique ne tient pas compte de la BSV puisque les modèles sont déterminés pour chaque patient. En outre, les compartiments ne correspondent pas nécessairement avec les organes ou tissus de l'organisme.

1.3.3 L'analyse pharmacocinétique à base physiologique

Description du modèle

Les modèles pharmacocinétiques à base physiologique (*Physiologically Based Pharmacokinetics, PBPK*) sont des modèles mathématiques et déterministes, initialement proposés par Teorell [38]. Bien que la première utilisation dans le domaine pharmaceutique date des années 1970, ce n'est que dans les années 2000 que ces modèles ont été appliqués de manière plus systématique. L'objectif de cette approche est d'évaluer la relation entre la dose et la concentration plasmatique/tissulaire en se fondant sur la réalité biochimique et physiologique tout en tenant compte de la dynamique des processus ADME. En conséquence, l'organisme d'intérêt est modélisé par une suite de compartiments représentant un tissu, un organe ou un ensemble de tissus et sont interconnectés par la circulation sanguine, comme reporté dans la figure 1.6 [39]. La structure de ce type de modèle est indépendante du médicament utilisé puisque fondée sur l'anatomie et la physiologie de l'organisme étudié et n'est donc pas définie par l'étude *a posteriori* des concentrations, contrairement aux modèles PK compartimentaux [37].

Avantages

L'approche PBPK présente de nombreux avantages. La modélisation fondée sur les organes et tissus permet une connaissance détaillée de la distribution des médicaments dans le corps. De plus, les résultats permettent de confirmer ou d'infirmer la validité des processus mécanistiques de l'ADME pris en compte dans le modèle, permettant ainsi de l'améliorer [37]. Une fois que le modèle structural est établi, il est possible de déterminer la quantité de médicament et/ou de métabolites dans les tissus cibles ou encore l'extrapolation entre les espèces, les tissus et les médicaments ou substances chimiques [37]. L'utilisation de ces modèles physiologiques permet de limiter le sacrifice d'animaux dans les études précliniques par rapport à

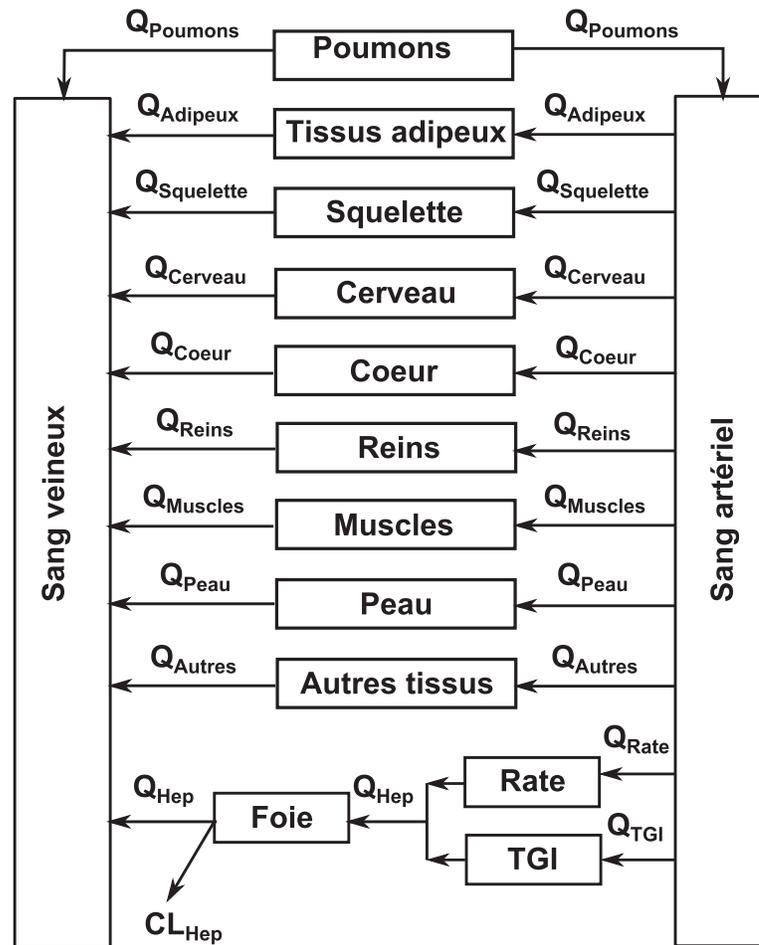


Figure 1.6 – Représentation schématique d’un modèle PBPK à 14 compartiments. Q est le débit sanguin aux tissus/organes, CL_{Hep} est la clairance hépatique, TGI signifie le tractus gastro intestinal. Adapté de [37]

l’approche précédente [37].

Limitations

Néanmoins l’utilisation de ces modèles PBPK est limitée par la quantité d’informations requises (données, paramètres, connaissances) [37]. En outre, le manque d’accessibilité aux données chez l’humain, nécessaires à la validation de ces modèles rend difficile l’acceptation et l’implémentation de cette approche de manière courante, notamment en recherche et développement [37].

Bien que cette approche soit plus complexe que l’approche de pharmacocinétique compartimentale et plus précise par l’ajout d’un grand nombre de compar-

timents ayant une réalité physiologique, la description de la BSV se fait à partir d'informations *a priori* et non pas par l'intégration de données expérimentales additionnelles. En conséquence, si les données *a priori* sont rares, par exemple pour des processus enzymatiques détaillés ou des variations physiologiques dans des populations particulières, alors les simulations du modèle s'accompagneront d'une grande part d'incertitude qui ne pourra pas être réduite par l'ajout d'une nouvelle inférence à partir des données expérimentales [40].

Bien que ces modèles peuvent aussi être utilisés à des fins d'adaptation posologique suivant les modifications physiologiques des populations cibles (population gériatrique, pédiatrique, ou obèses...), cette dernière ne sera pas utilisée dans la suite de cette dissertation, compte tenu de la complexité de cette approche couplée à une sous estimation de la BSV [41, 42].

1.3.4 L'analyse de pharmacocinétique de population

L'approche des modèles non-linéaires à effets mixtes (Non-Linear Mixed Effects Model, NONMEM) a été proposée pour la première fois par Sheiner et Beal en 1972 [43, 44]. L'approche de pharmacocinétique de population (Pop-PK) permet d'estimer les variabilités inter-, intra-individuelle (ou inter-occasionnelle) et résiduelle (effets aléatoires), dans une population. La variabilité inter-occasionnelle est moins souvent incluse car ceci implique une administration répétée du médicament chez un même sujet. Néanmoins, lors d'études de bioéquivalence, cette IOV doit être modélisée pour caractériser le concept de *switchability*, *i.e* un médicament peut être changé par son générique au cours du traitement [45].

La modélisation Pop-PK combinant un modèle structural et un modèle statistique, s'inscrit dans le cadre des modèles non-linéaires à effet mixtes sur des mesures répétées [46].

Description d'un modèle de pharmacocinétiques de population

Cette approche permet d'élucider la structure compartimentale du système PK et de déterminer les paramètres PK typiques (moyens) et leurs distributions dans la population étudiée [47].

De manière générale, l'équation d'un modèle non linéaire est la suivante :

$$y_{j_i} = f(x_i, \beta) + \epsilon_i \quad (1.10)$$

où y_{j_i} est la j ème observation chez le sujet i , f est la fonction de régression non-linéaire qui dépend de β le vecteur des paramètres de régression et de x_i le régime d'administration. L'erreur aléatoire ϵ tient compte de l'incertitude sur l'observation.

L'équation d'un modèle Pop-PK est la suivante :

$$y_{j_i} = f((\theta \pm \eta_i \pm \kappa_{j_i}), x_{j_i}) + \epsilon_{j_i} \quad (1.11)$$

où y_{j_i} est la concentration prédite chez le sujet i , lors de la j ème prise unique ; f est le modèle structural compartimental ; θ la moyenne typique de population du paramètre PK ; η , la variabilité inter-individuelle associée à θ ; κ_{j_i} la variabilité inter-occasion du sujet i à la j ème prise ; x_{j_i} les données d'entrée (dose, temps de prélèvement..) et ϵ_i la variabilité résiduelle du sujet i . Souvent la variabilité résiduelle inclut la variabilité inter-occasion qui n'est pas modélisée.

La variabilité inter-individuelle (η dans l'équation 1.11) quantifie l'écart entre la valeur du paramètre PK du i ème individu et celle du paramètre typique de la population auquel appartient l'individu, telle qu'indiqué par la figure 1.7. Elle suit une loi normale de moyenne 0 et de variance ω^2 ($\eta_i \sim \mathcal{N}(0, \omega^2)$).

Tous les effets aléatoires, η_i , κ_{ij} , ϵ_i suivent une distribution présupposée, normale de moyenne 0 et de matrice variance-covariance Ω , Γ et Σ , respectivement.

Pour décrire la BSV des paramètres, plusieurs modèles sont couramment utilisés. A chacun de ces niveaux correspond un modèle descriptif, comme décrit ci-dessous :

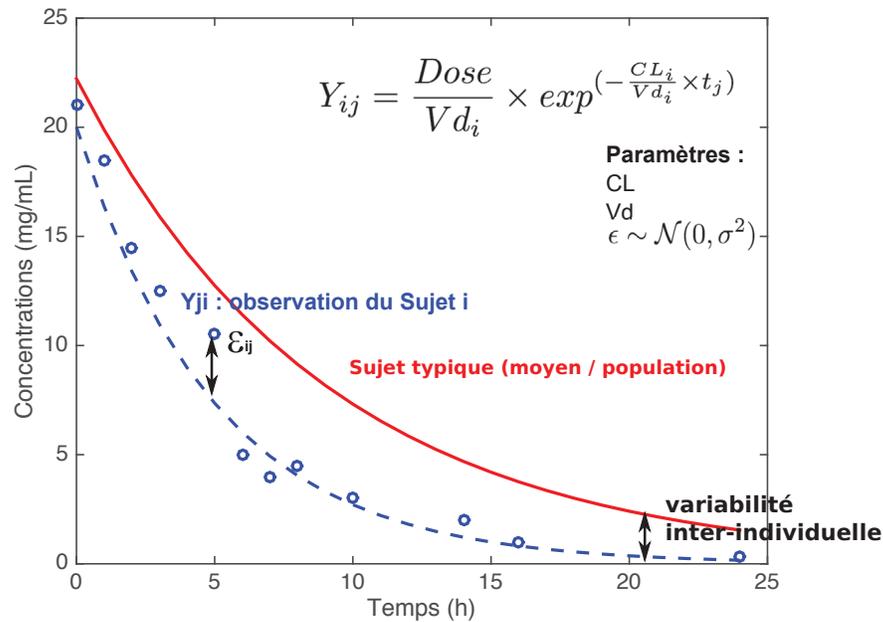


Figure 1.7 – Représentation schématique des concentrations d’un sujet i et du sujet typique en fonction du temps. y_{j_i} est la concentration observée du i ème patient au temps j ; ϵ est la variabilité résiduelle; Les courbes bleue en pointillées et rouge représentent les concentrations prédites par le modèle et celles prédites par le modèle pour le patient moyen ou typique, respectivement

$$\text{Modèle additif :} \quad \theta_{j_i} = \theta_j + \eta_{j_i} \quad (1.12)$$

$$\text{Modèle proportionnel :} \quad \theta_{j_i} = \theta_j \times (1 + \eta_{j_i}) \quad (1.13)$$

$$\text{Modèle exponentiel :} \quad \theta_{j_i} = \theta_j \times e^{\eta_{j_i}} \quad (1.14)$$

Néanmoins, le modèle exponentiel est le plus utilisé car c’est le seul qui ne peut pas donner des valeurs négatives pour les paramètres PK.

La variabilité inter-occasion (κ dans l’équation 1.11), quant à elle, quantifie l’écart des valeurs des paramètres PK du i ème individu au cours du temps pour chaque prise unique (j), chaque cycle d’administration ou période d’étude dans les études dites croisées. Cette variabilité suit une loi normale de moyenne 0 et de

variance ω_{iov}^2 ($\kappa_{j_i} \sim \mathcal{N}(0, \omega_{iov}^2)$) mais n'est pas automatiquement incluse dans le modèle [48].

La variabilité résiduelle (ϵ dans l'équation 1.11) correspond à la variabilité non expliquée par le modèle telle que les erreurs de mesure, les erreurs du modèle, les erreurs de renseignement (doses, temps d'administration...) ou la variabilité inter-occasion (si celle ci n'est pas explicitement modélisée)... [48]. La variabilité résiduelle quantifie l'écart entre la valeur prédite par le modèle et la valeur observée pour le i ème individu et suit une loi normale ($\epsilon_{j_i} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$). La variabilité doit être convenablement caractérisée puisqu'il en va de la qualité du modèle choisi et *a fortiori* de l'innocuité du médicament. Comme pour la BSV, plusieurs modèles d'erreur résiduelle peuvent être utilisés :

$$\text{Modèle additif :} \quad y_{j_i,obs} = y_{j_i,pred} + \epsilon_{j_i} \quad (1.15)$$

$$\text{Modèle proportionnel :} \quad y_{j_i,obs} = y_{j_i,pred} \times (1 + \epsilon_{j_i}) \quad (1.16)$$

$$\text{Modèle mixte :} \quad y_{j_i,obs} = y_{j_i,pred} \times (1 + \epsilon_{1_{j_i}}) + \epsilon_{2_{j_i}} \quad (1.17)$$

$$\text{Modèle exponentiel :} \quad y_{j_i,obs} = y_{j_i,pred} \times e^{\epsilon_{j_i}} \quad (1.18)$$

La variabilité inter-individuelle peut aussi être expliquée en partie par des facteurs démographiques (âge, sexe, race...), physiologiques (taille, poids...), génétiques (polymorphisme génétique des cytochromes influençant le métabolisme CYP2D6, CYP2C9...), environnementaux (diètes, cigarettes...), physiopathologiques (fonction rénale, hépatiques, maladie intercurrente) ou autres (co-administration de médicament, formulation, cycle circadien ...) appelés covariables des paramètres PK (θ dans l'équation 1.11) du modèle de population qui est discuté dans la section 1.2. Leur ajout dans l'équation 1.11 permet de réduire la variabilité inter-individuelle d'un paramètre et dans une moindre mesure, l'erreur résiduelle pour *in fine* administrer la dose la plus adéquate à chaque patient. Les covariables peuvent être des variables qualitatives ou quantitatives avec lesquelles un paramètre du modèle est significativement et cliniquement relié. Dans le modèle final, la covariable devient un facteur prédictif de la PK du médicament. Le modèle de variabilité

inter-individuelle avec ou sans covariable est défini par l'équation suivante :

$$\begin{aligned}\theta_{k,TV} &= g(\theta_k, \zeta_{kmi}), \text{ avec covariable} \\ \theta_{k,TV} &= \theta_k, \text{ sinon}\end{aligned}\tag{1.19}$$

où $\theta_{k,TV}$ est la valeur typique du paramètre k dans la population, g est le modèle de covariable et ζ_{kmi} est la valeur numérique de la covariable m propre au sujet i et au paramètre k .

Techniques d'estimation des paramètres

L'analyse de population nécessite une excellente compréhension des modèles individuels et de population afin que ces derniers soient appropriés aux données collectées. Ainsi, le choix de la meilleure méthode d'analyse de population dépend du type de données collectées et de l'objectif de l'étude PK. Parmi ces méthodes, nous pouvons mentionner l'approche optimale en une étape (*One stage approach*) ou appelée approche de modèle non-linéaire à effets mixtes (*Non-linear mixed effect model*) qui est la plus utilisée en pharmacométrie. D'autres approches comme, la moyenne naïve des données (*Naive average data approach, NAD*), le regroupement des données (*Naive pooling data, NPD*) ou l'approche en deux étapes (*Two-stage approach*) ont aussi été développées mais leurs limitations ont conduit à une faible utilisation.

Pour estimer les valeurs des paramètres PK (θ), des matrices de variance-covariance de l'erreur inter-individuelle de ces paramètres (Ω), et de variance-covariance de l'erreur résiduelle (Σ), différents algorithmes d'estimation des paramètres du modèle existent. Cette estimation repose sur le fait que les concentrations prédites aient le maximum de vraisemblance avec les concentrations observées (*Maximum Likelihood*) [49]. Néanmoins, du fait de l'utilisation de modèles non linéaires en Pop-PK, le calcul analytique de la vraisemblance est impossible. Pour ce faire, une stratégie a été mise au point, consistant à linéariser le modèle vis-à-vis des effets aléatoires η (First Order, First Order Conditionnal Estimate...) et à maximiser la vraisemblance de ce nouveau modèle, qui est donc une approximation

du modèle original. L'estimation des paramètres en une seule étape, se fait donc de manière itérative au moyen d'approximations successives.

Ces algorithmes diffèrent principalement dans la forme et l'ordre d'approximation de la vraisemblance [50] :

- la méthode *First Order* (FO) correspond à la linéarisation du modèle par un développement limité de premier ordre au voisinage de $\eta_i=0$:

$$f(\theta + \eta_i) \approx f(\theta) + \eta_i f'(\theta) \quad (1.20)$$

Néanmoins l'approximation est grossière et peut induire des biais si la BSV est trop grande.

- la méthode *First Order Conditionnal Estimate* (FOCE) utilise la linéarisation du modèle par un développement limité de premier ordre au voisinage des effets aléatoires individuels prédits ($\hat{\eta}_i$) à chaque itération où :

$$f(\theta + \eta_i) \approx f(\theta + \hat{\eta}_i) + (\eta_i - \hat{\eta}_i) f'(\theta + \hat{\eta}_i) \quad (1.21)$$

Le plus souvent, les prédictions, $\hat{\eta}_i$, correspondent aux modes des distributions *a posteriori* de $\hat{\eta}_i$ pour le patient i . Si peu d'observations sont disponibles, les $\hat{\eta}_i$ tendent à se rapprocher de 0, *i.e* les prédictions individuelles du modèle se rapprochent des paramètres moyens de la population. C'est le phénomène de *shrinkage* (rétrécissement vers la moyenne), ce qui implique des prédictions imprécises et potentiellement biaisées.

- la méthode FOCE-I (FOCE-Interaction) correspond à la linéarisation du modèle qui repose sur le même principe que la méthode FOCE, mais avec pour différence le fait que l'erreur résiduelle est linéarisée au voisinage de la prédiction individuelle de η_i ($\hat{\eta}_i$) et non au voisinage de 0 (moyenne des η_i) comme pour la méthode FO. De plus, elle permet de prendre en compte la BSV dans le modèle d'erreur.

Cette approche permet d’analyser en une seule étape toutes les données collectées, qu’elles soient riches ou éparses, chez tous les individus de l’étude. Le modèle structural est donc identique pour chaque individu. Les paramètres PK sont considérés comme des variables aléatoires dont la distribution est estimée. Des modèles compartimentaux non linéaires à effets mixtes sont utilisés car ils se décomposent en deux parties : une dite à effets fixes (θ dans l’équation 1.11) et une dite à effets aléatoires (dont η de l’équation 1.11). Autrement dit, la modélisation des profils PK d’un médicament se fait à partir de paramètres PK, définis par une valeur typique correspondant à l’individu moyen de la population (effets fixes), associée à des variabilités inter-, intra-individuelle (ou inter-occasionnelle) ou résiduelle (effets aléatoires). Cette approche sera privilégiée pour les modèles utilisés et présentés dans les chapitres suivants.

Applications pharmaceutiques

L’approche Pop-PK est de plus en plus utilisée tout au long du processus de développement du médicament, allant de la phase I à IV des études cliniques car elle permet d’extraire les paramètres PK d’un médicament administré dans les populations spéciales, à partir de données riches ou éparses.

L’approche Pop-PK est impliquée dans de nombreuses applications cliniques tels que l’estimation de substitut de la réponse clinique, dans l’adaptation posologique ou le Suivi Thérapeutique Pharmacologique [51].

Avantages

La modélisation Pop-PK a été initialement proposée pour l’analyse de données “éparses” (faible nombre de données par patient : *sparse data*) et “hétérogènes” car issues de grandes cohortes de patients, comme lors des phases IIb et III des études cliniques du développement du médicament [44]. De plus, cette approche permet de quantifier différentes sources de variabilité et est d’ailleurs recommandée par la *FDA* pour l’obtention de l’autorisation de mise sur le marché d’un médicament (AMM) [52].

Limitations

Néanmoins, cette approche requiert un contrôle de qualité sur les données où

toutes les informations de l'étude clinique doivent être correctement rapportées notamment les doses et les temps d'administration du médicament. En outre, plus la variabilité observée sur les données est grande, plus la précision diminue.

Autres Approches

En plus de l'approche en une étape précédemment présentée, il existe d'autres approches pour estimer les paramètres. Néanmoins, la BSV ne sera pas toujours estimée.

L'approche moyenne naïve des données consiste à calculer un profil moyen des concentrations au cours du temps pour créer un "individu moyen" (*average patient*). Cette méthode, simple, utilisée en PK préclinique voire clinique, peut être employée lorsque les données PK sont obtenues en environnement contrôlé (même dose et temps d'échantillonnage) sur des individus dits "homogènes" (généralement, chez les animaux dans les études précliniques). Néanmoins, en obtenant un profil moyen, la BSV n'est pas prise en compte, produisant un profil PK moins précis. Le NAD donne en conséquence une estimation biaisée des paramètres PK avec une perte d'informations considérables.

L'approche du regroupement des données englobe toutes les données de chaque individu pour n'en obtenir qu'un. Une analyse PK classique est, par la suite, réalisée pour l'ensemble des données considérées comme un seul sujet. Cette approche n'est pas conçue pour distinguer les variabilités inter- et intra-individuelle ni la corrélation entre les observations d'un même sujet.

L'approche en deux étapes peut être standard, globale, itérative ou bayésienne. Dans une première étape, les paramètres PK sont estimés séparément pour chaque individu et ce n'est que dans une deuxième étape que les paramètres PK de population sont déduits. Ainsi, les estimations individuelles servent pour les calculs statistiques des paramètres de population. Ces paramètres sont obtenus à partir du calcul de la moyenne, de la variance et de la covariance des paramètres estimés au niveau individuel. De plus, la variance est surestimée puisqu'elle contient la variabilité inter- et intra-individuelle [53]. Cette méthode, simple, permet de tester l'influence de covariables. Néanmoins, cette approche nécessite des données

riches puisque les paramètres PK individuels sont estimés (au moins 12 points de concentration par sujet). En outre, autant d'analyses PK que de sujets dans l'étude doivent être réalisées. Comme l'erreur sur l'estimation des paramètres PK individuels n'est pas quantifiée, il en résulte souvent une surestimation de la variabilité interindividuelle des paramètres PK aussi bien que de la variabilité résiduelle [54]. De part leur limitation concernant les variabilités, ces approches ne seront pas prises en compte dans la suite de cette dissertation.

1.3.4.1 Logiciels utilisés dans l'approche de pharmacocinétique de population

De nombreux logiciels d'analyse et de simulation de Pop-PK ont été développés au cours des dernières décennies. NONMEM[®] a été le premier logiciel développé à l'université de Californie à San Francisco par Lewis Sheiner et Stuart Beal [43]. Il est devenu l'outil de modélisation le plus utilisé par la communauté scientifique, d'autant plus qu'il est approuvé par des agences réglementaires (*FDA*). D'autres logiciels ont aussi vu le jour tels que Monolix[®] (Lavielle et Mesa), ADAPT[®], MATLAB/SimBiology[®] (The MathWorks, Inc.), NMLE[®] (Pinheiro), WinNonLin[®] (Pharsight) ou Pmetrics[®] (Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics, LAPKB).

1.4 Pharmacométrie

La modélisation Pop-PK, de part sa force de quantification des propriétés cinétiques du médicament, s'inscrit dans une discipline scientifique reconnue, la pharmacométrie. Autrement dit, il s'agit de la "science qui développe et applique des modèles mathématiques et des méthodes statistiques, afin de caractériser, de comprendre, de prédire la PK et la PD d'un médicament au cours du temps et d'en quantifier sa variabilité au sein de la population" [55].

La modélisation Pop-PK représente de manière appropriée les données PK/PD d'un médicament et repose sur une simplification compartimentale de processus

biologiques tout en tenant compte de la variabilité au sein d'un même individu ou entre les individus. En effet, les modèles utilisés sont simples par rapport au processus biologiques à l'intérieur des organismes [56]. Cependant, bien que ces modèles sont d'apparence réductrice, il n'en demeure pas moins que cette simplification des processus biologiques, par l'utilisation de modèles statistiques, n'est pas problématique à condition que les hypothèses soient correctement utilisées. En outre, la complexité des modèles utilisés varie considérablement, d'une description empirique utilisant une régression linéaire simple à des approches multi-compartmentales fondées sur la physiologie en passant par l'approche compartmentale de Pop-PK qui est l'approche la plus utilisée en pharmacométrie.

De plus, la pharmacométrie est considérée comme un outil important dans la Pharmacologie Quantitative des Systèmes (QSP, *Quantitative and Systems Pharmacology*). Cette dernière se concentre sur "l'identification et la validation des cibles des médicaments, sur la compréhension des thérapies existantes et sur la découverte de nouvelles thérapies" [57]. Cette approche pourrait accélérer le développement et la découverte des molécules candidates, (i) en aidant à l'identification et la validation des cibles des médicaments, (ii) en sélectionnant des doses et des régimes d'administration appropriés, et (iii) en identifiant les patients, les plus à même de répondre aux nouveaux agents thérapeutiques et leur combinaison [57]. En outre, la création de modèles, pour différents niveaux biologiques tels que moléculaire, cellulaire, tissulaires et individuel, classe la QSP à la confluence de la biologie des systèmes et de la pharmacométrie [57]. En effet, l'approche QSP utilise la biologie des systèmes en combinant des études expérimentales à différents niveaux avec des modèles principalement physiologiques appartenant à la pharmacométrie. L'Institut national de Santé des Etats Unis a, d'ailleurs, identifier l'approche QSP comme étant la plus à même, de développer des méthodes quantitatives et prédictives pour identifier l'impact de la variabilité individuelle [57].

1.5 Pharmacométrie et optimisation de la posologie

La pharmacométrie peut jouer un rôle majeur dans la quantification de la variabilité dans le contexte de l'adaptation posologique, soit en utilisant la modélisation Pop-PK, par simulation de différents régimes d'administration du médicament ou l'approche QSP, par modélisation mécaniste.

1.5.1 Optimisation de la posologie fondée sur des modèles en développement du médicament

Le développement clinique de molécules candidates est dans une période de transition, avec une approche plus adaptative et continue des différentes phases. Dans l'approche standard, les résultats sont analysés après chaque phase clinique, interrompant de ce fait, le continuum du développement pendant le temps de l'analyse. Cette nouvelle approche est fondée sur des modèles mathématiques et statistiques (*Model-Based Drug Development* ou MBDD). Cette dernière, décrite dans le document intitulé *Critical Path Initiative* de la FDA, permet d'améliorer le développement du médicament et la prise de décisions en définissant ce développement en un continuum de deux cycles d'apprentissage (*learning*) et de confirmation (*confirming*) [58–62]. Le premier correspond aux phases I et IIa où la phase I permet d'utiliser les données récoltées dans l'exploration de la relation dose-réponse pour confirmer l'efficacité précoce de la molécule candidate [61]. L'observation de cette efficacité se fait sur les patients sélectionnés dans la phase IIa. Si les résultats sont satisfaisants, un deuxième cycle permet d'apprendre comment utiliser le médicament pour la population cible et ce, lors de la phase IIb [61]. La confirmation de l'efficacité et de l'innocuité de ce nouveau composé pour une dose appropriée, réalisée lors de la phase III, impliquent un plus grand nombre de patients. Le MBDD améliore le processus continu du développement du médicament en intégrant des analyses quantitatives de données recueillies parmi les différentes phases du développement. Ces analyses permettent une connaissance approfondie de cette nouvelle molécule candidate, dont l'ajustement des doses pour la population qui se

fait essentiellement lors des phases IIa et IIb [61]. De plus, le MBDD peut fournir un support de décision pour différents aspects du développement du médicament, comme illustré dans la figure 1.8 voire un support prédictif lors de l'individualisation *a posteriori* des traitements dans le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (TDM pour *therapeutic drug monitoring*), notamment en oncologie [63–65].

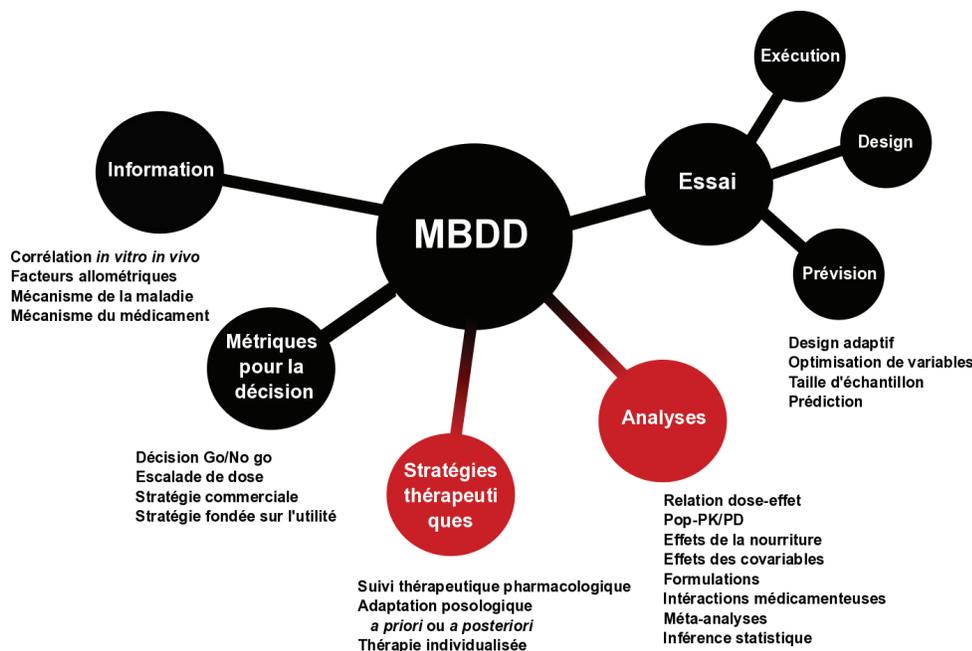


Figure 1.8 – Développement du médicament fondé sur les modèles. En rouge, les domaines discutés dans cette thèse. Adapté de [66]

L'approche MBDD repose sur le concept de pharmacologie quantitative analysant et interconnectant les caractéristiques physico-chimiques du médicament, les étapes de progression de la maladie et les variabilités individuelles. L'analyse quantitative de ces interactions passe généralement par la construction, de manière itérative, de modèles mathématiques et statistiques, utilisés en pharmacométrie.

Cependant cette approche est encore limitée et peu utilisée en routine, dûe aux difficultés de standardisation des méthodes d'évaluation et de la méconnaissance de l'utilité de la modélisation [55, 67].

1.5.2 Optimisation de la posologie en pratique clinique

Historiquement, l’optimisation ou l’adaptation posologique, pratiquée de manière empirique pendant des siècles, est fondée sur l’expérience du praticien et l’effet observé (PD) chez le patient. L’individualisation des traitements est donc une idée ancienne mais dont la conceptualisation est récente [68].

Un de ces exemples de modifications de la médication d’un patient est décrit précisément dans la monographie de William Withering, médecin et botaniste anglais, sur l’utilisation de la Digitale Pourprée dans le traitement de l’hydropisie au XVIII^{ème} siècle. Comme rapporté par Fisch *et al*, cette adaptation est fondée sur l’effet observée de la Digitale Pourprée (PD) [69].

Avec les progrès des techniques analytiques, dont la mise au point du principe des dosages par radio-immunologie (années 50) par Rosalyn Yalow qui lui vaudra le Prix Nobel de physiologie ou médecine en 1977, et l’apport de la pharmacogénétique, une nouvelle forme d’adaptation posologique, fondée sur les concentrations sanguines (PK) en fonction du temps plutôt que sur les effets des médicaments, est proposée [68]. Dès les années 1950, le suivi des niveaux de sels de lithium chez les patients souffrant d’une maladie maniaco-dépressive est réalisé [70]. Le terme “Therapeutic Drug Monitoring” ne semble être introduit qu’au début des années 1970 après avoir réalisé combien les concentrations journalières de médicaments pouvaient être une source précieuse d’informations dans la pratique clinique [71]. En 1975, une des premières publications intitulées “*Therapeutic Drug Monitoring*” est apparue et le journal du même nom fut créé en 1979 [72]. Le TDM comprend la mesure et l’interprétation des concentrations du médicament dans les fluides biologiques pour assister son dosage chez les patients. En pratique clinique, le TDM et l’adaptation posologique sont utilisés en routine pour fournir des doses thérapeutiques pour certains médicaments dont les aminoglycosides antibactériens, la digoxine, la phénytoïne, la vancomycine, la cyclosporine, le lithium, la théophylline ou le méthotrexate [73–80].

Le TDM est applicable à n’importe quel agent thérapeutique dont les relations

exposition et effets thérapeutiques ou toxiques ont été préalablement définies. Néanmoins, d'autres critères ont été définis afin de faire du TDM, une technique de choix pour le succès de la thérapie, pour des médicaments pour lesquels [81] :

- la relation concentration-effet est meilleure que celle dose-effet
- l'index thérapeutique est étroit, *i.e.* la différence entre la dose toxique et la dose thérapeutique est faible, comme expliquée dans la figure 1.9
- la relation entre l'exposition et la réponse est très rapide, *i.e.* une petite variation de la concentration entraîne un grand changement dans l'effet
- leur variabilité inter-individuelle observée est grande
- leur variabilité inter-occasion est faible
- leur administration est répétée dans le temps
- aucun paramètre de laboratoire ou clinique n'est facilement accessible et qui, pourrait être utilisé pour déterminer le dosage
- des tests sensibles, précis et reproductibles sont disponibles pour leur quantification
- une stratégie d'adaptation posologique techniquement réalisable a été développée et validée

Le TDM peut être réalisé de trois manières différentes : soit par (i) modification de la dose, (ii) de l'intervalle entre deux doses subséquentes, ou (iii) des deux (dose et intervalle). L'objectif est d'adapter les composantes du régime d'administration pour que les concentrations restent dans une zone thérapeutique donnée. La figure 1.10 illustre les deux premières possibilités dans la réalisation d'un TDM pour une dose de maintenance. Les concentrations (en bleu) d'un patient avant la réalisation du TDM sont en dehors de la zone thérapeutique (en noir) tandis qu'après le TDM, les concentrations du patient (en rouge) sont repositionnées dans la zone

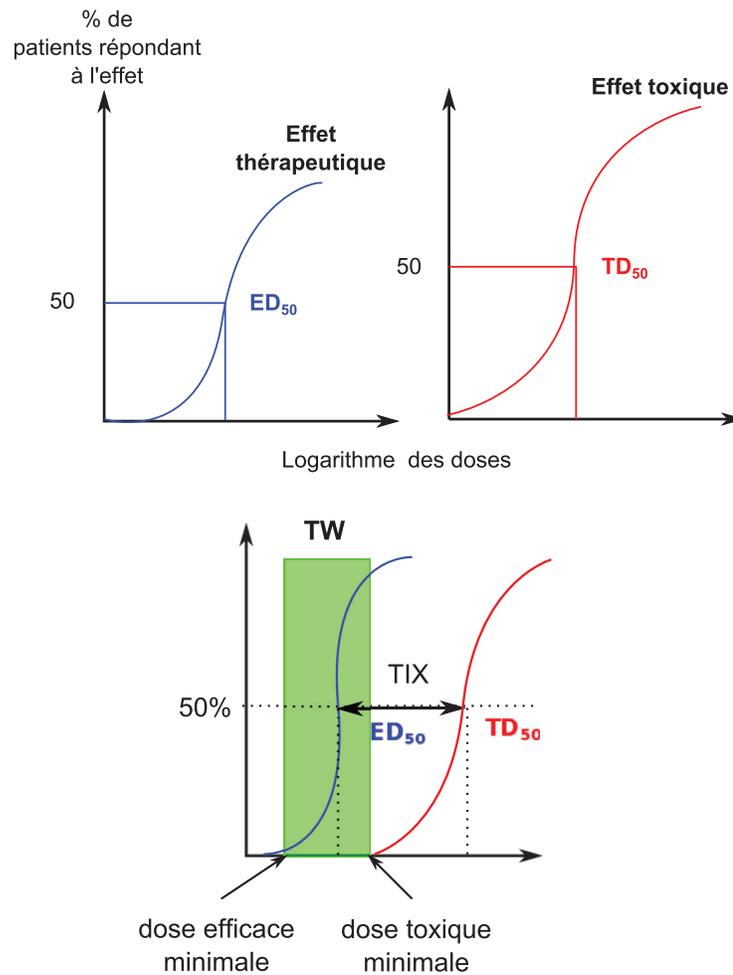


Figure 1.9 – Notion d'Index et de Zone thérapeutiques. Index thérapeutique (TIX) étroit si $\frac{ED_{50}}{TD_{50}} < 2$. ED_{50} est la dose qui produit un effet thérapeutique dans 50% de la population et TD_{50} est la dose qui produit un effet toxique dans 50% de la population. TW est la zone thérapeutique délimitée par la dose (ou concentration) efficace minimale et la dose (ou concentration) toxique minimale

thérapeutique soit en modifiant la dose (graphique du haut) ou en augmentant l'intervalle entre deux doses subséquentes (graphique du bas).

Lors d'une administration répétée, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre est d'autant plus long que la $T_{1/2}$ est importante. Pour accélérer ce processus de façon à obtenir les concentrations à l'équilibre dans la zone thérapeutique, une dose de charge (*loading dose*), la plus souvent doublée par rapport à la dose de maintenance (dose d'entretien ou *maintenance dose*), est administrée

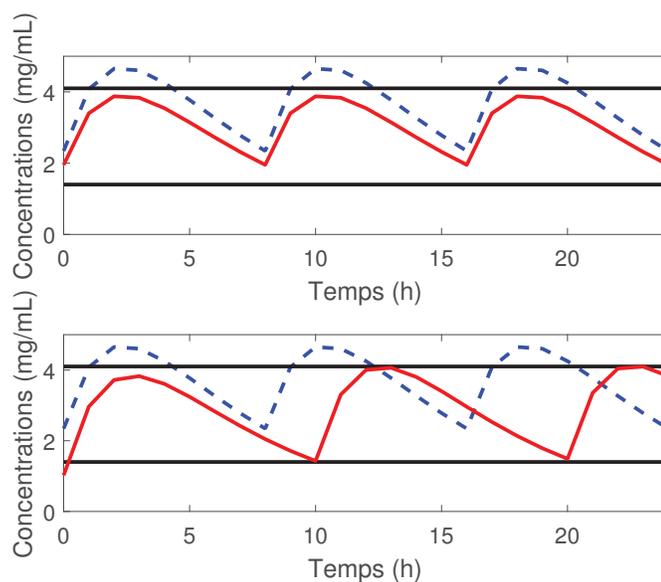


Figure 1.10 – Illustration de l’influence de la dose (en haut) et du temps d’administration (en bas) pour conserver les concentrations dans une zone thérapeutique donnée. Les concentrations du patient avant TDM sont en bleu, celles après TDM sont en rouge. La zone thérapeutique est délimitée par les traits horizontaux en noir

dès la première ou seconde prise. Par la suite, la dose d’entretien permettra aux concentrations de rester dans la zone thérapeutique.

L’utilisation rationnelle des antibiotiques en pratique clinique repose ici sur des indices PK/PD ou d’efficacité tels que le C_{\max} , l’ASC ou la concentration minimale inhibitrice (CMI). Ces indices sont corrélés avec l’efficacité selon la famille d’antibiotique et le type d’activité. Les antibiotiques peuvent être concentration-dépendant, temps-dépendant ou à la fois temps- et concentration-dépendant et leur indice PK/PD associé est C_{\max} (ou ASC)/CMI, $T > CMI$ et AUC/CMI , respectivement. Les valeurs critiques de ces indices, validées en clinique pour garantir une efficacité maximale, sont résumées dans la tableau 1.I.

Ces indices sont donc utilisés en tant qu’indicateurs pour prédire si une posologie sera associée avec une grande probabilité de guérison. Le calcul de la dose pouvant permettre d’atteindre ces seuils (tableau 1.I) permettra de définir de manière quantitative et rationnelle un schéma d’administration, en matière de dose

Tableau 1.I – Résumé simplifié des valeurs seuils des indicateurs PK/PD en antibiothérapie

action antibactérienne	indice PK/PD	valeur seuil
concentration- dépendante	C_{\max}/CMI	8-10
	ASC/CMI	125 h
temps- dépendante	$T > CMI$	40 à 50% pour les bactéries Gram+ 60 à 80% pour les bactéries Gram-
temps- et concentration-dépendante	ASC/CMI	125 h

unitaire et de rythme d'administration. Ces concepts et indices serviront de base pour le développement, dans la méthodologie présentée dans cette thèse, d'indicateurs thérapeutiques afin d'évaluer la performance des régimes d'administration.

Différents niveaux de variabilité

Les différents niveaux de variabilité observés dans la réponse d'un médicament déterminent souvent le niveau d'individualisation de la dose requis. Dépendant des propriétés pharmacologiques du médicament et du contexte clinique, trois niveaux ou méthodes d'individualisation de la dose peuvent être successivement envisagés [82].

Le premier niveau, connu sous le nom de méthode de dosage de la population, repose sur l'hypothèse d'une clairance uniforme pour la population, permettant d'établir une même dose pour tous les patients (*one dose fits all*). Le second, appelé méthode de dosage de groupe, est une individualisation *a priori*, fondée sur le fait que des patients partageant un même groupe de covariables possèdent des caractéristiques pharmacologiques similaires, indiquant ainsi qu'une même dose peut être appliquée pour l'ensemble du groupe. Lorsque la variabilité est encore trop importante, une approche fondée sur l'individu devient alors l'ultime niveau et correspond à une réelle individualisation. Cette thèse se concentre essentiellement sur les deux premiers niveaux d'individualisation même si une comparaison entre les différents niveaux est discutée dans le chapitre 4 avec la mise à jour de notre approche pour permettre une utilisation au niveau individuel.

Décision Go/no Go dans le choix de la méthode d'individualisation

Contrairement à la méthodologie classique où les approches *a priori* et *a posteriori* sont utilisées pour le calcul de la dose initiale et de maintenance respectivement, Holford *et al* proposent un critère, appelé critère d'efficacité et d'innocuité représenté par la variabilité d'efficacité et d'innocuité : SEV (*Safe and Effective Variability*) permettant de définir le niveau d'individualisation, *i.e* populationnel, groupe ou individuel, nécessaire, afin de minimiser le nombre d'échantillons sanguins par patient tout en limitant ainsi les procédures invasives et les coûts associés [82].

Les auteurs définissent une valeur moyenne de concentration cible (TC) telle que :

$$TC = \frac{E_{\max} \times TE}{EC_{50} + TE} \quad (1.22)$$

où TE est l'effet cible (*Target Effect*), E_{\max} , l'effet maximum et EC_{50} , la concentration qui équivaut à 50% de l'effet maximum.

Néanmoins comme une variabilité non prédite par le modèle peut survenir, une zone autour du TC est définie, en prenant comme critère les limites utilisées en bioéquivalence : 80% à 125 %. Par exemple, si le critère requiert que 90% des profils PK soient dans cette zone alors la SEV peut être calculée comme suit :

$$\ln(80) \leq \ln(100) \pm z_{\alpha/2} \times SEV \leq \ln(125) \quad (1.23)$$

avec $z_{\alpha/2}$ égale à 1.645 et SEV calculée égale à 13.55%.

Par la suite, en comparant les coefficients de variation des différentes variabilités prédites ou non prédites par le modèle Pop-PK associé au SEV, le tableau 1.II permet de définir le niveau adéquat [82].

Cette approche permet de définir *a priori* et sans échantillons sanguins additionnels le niveau d'individualisation adéquat fondé sur les coefficients de variations des modèles Pop-PK. Néanmoins, cette approche ne permet pas de savoir quelle méthode utiliser pour un patient donné. En effet, même si le niveau requis est au niveau individuel, la posologie de certains patients ne diffère pas de celle définie dans l'approche populationnelle ou de groupe. En conséquence, en cas d'individua-

Relation	Méthode d'individualisation
$SEV > PPV_T$	populationnelle
$PPV_T > SEV > PPV_U$	groupe
$PPV_U > SEV > WSV_U$	individuelle
$SEV < WSV_U$	impossible

Tableau 1.II – Tableau récapitulatif du niveau d'individualisation requis en fonction du SEV. SEV : variabilité d'efficacité et d'innocuité; PPV_T : variabilité totale composée de la variabilité expliquée par des covariables (PPV_P : variabilité intra- et inter-individuelle expliquées) et inexpliquée (PPV_U); PPV_U : variabilité inexpliquée (variabilité intra- et inter-individuelle inexpliquées); WSV_U : variabilité intra-individuelle inexpliquée

lisation du traitement, un régime d'administration optimal doit être calculé pour chaque individu. Cette méthode ne permet pas de définir si pour un patient donné, la méthode *a priori* est suffisante. En outre, de manière plus spécifique au TDA/H, il est difficile d'utiliser cette approche puisque le modèle Pop-PK du MPH ne tient pas compte de toutes les variabilités définies dans le tableau 1.II. Par contre cette approche ne pourra pas être utilisée pour une combinaison de deux formulations car les variabilités associées aux modèles Pop-PK seront différentes.

Diaz *et al* ont aussi proposé une approche permettant de choisir la méthodologie à utiliser en se fondant sur une mesure de la concentration minimale plasmatique à l'équilibre (C_{trough}) et une zone de concentrations cible (notée $[l_1, l_2]$) où l'efficacité et l'innocuité du médicament sont reconnues [83–85]. Leur approche se fonde sur un modèle linéaire à effet mixte du logarithme du ratio concentration/dose (Equation 1.24) tel que :

$$\log\left(\frac{y_D}{D}\right) = \alpha + \beta^T \times X + \epsilon \quad (1.24)$$

avec β , un vecteur des coefficients de regression assumés constants pour la population; α la constante caractéristique d'un individu; X un vecteur de covariables et ϵ , l'erreur aléatoire intra-individuelle, indépendante de α qui suit une loi normale $\mathcal{N}(0, \sigma_\epsilon^2)$. Pour un même régime d'administration, σ_ϵ^2 mesure la variabilité des mesures répétées du logarithme des concentrations, qui est dûe aux erreurs de me-

sures et au changement physiologique à l'intérieur d'un même individu. Au niveau populationnel, $\alpha \sim \mathcal{N}(\mu_\alpha, \sigma_\alpha^2)$.

En outre, le calcul de la dose de maintenance se fait de manière itérative par rapport au patient moyen avec une mesure de C_{trough} à chaque itération pour raffiner l'estimation de la dose. Leur algorithme est ainsi construit :

- Etape 1 : Calcul du dosage initial $D_1 = C_0 \times e^{-\hat{\alpha}_1 - \beta^T \times X}$ en assumant que $\hat{\alpha}_1 = \mu_\alpha$, la valeur du patient moyen. La dose D_1 est administrée au patient et lorsque les concentrations sont à l'équilibre, la concentration minimum est mesurée, Y_{D_1} .
- Etape i , avec $i \geq 2$: en utilisant la dose et la concentration à l'étape $i - 1$, $\hat{\alpha}_i$ est re-estimée et la nouvelle dose est calculée :

$$D_i = C_0 \times e^{-\hat{\alpha}_i - \beta^T \times X} \quad (1.25)$$

L'algorithme s'arrête lorsque les concentrations Y_{D_i} sont mesurées dans l'intervalle $[l_1, l_2]$.

Par exemple, pour obtenir une dose optimale pour 90% des patients avec une probabilité d'au moins 95%, il faut entre 1 et 7 mesures de C_{trough} , avec 1 seule mesure si la zone cible est large et que l'IIV est faible. Le modèle utilisé peut incorporer des covariables mais ces dernières ne doivent pas dépendre des concentrations car la dose initiale ne pourrait être calculée. En outre, cette approximation linéaire de modèles non linéaires devient d'autant plus problématique que les modèles deviennent complexes. Concernant le TDA/H, cette approche serait difficile à mettre en place puisque les concentrations minimales à l'équilibre du MPH (C_{trough}) sont proches ou en dessous de la limite de quantification.

A la différence des méthodes précédentes, et afin de palier à leurs limitations, nous proposerons un régime *a priori* d'administration optimal pour la population d'étude comme expliqué dans le chapitre 3 et un critère fondé sur les paramètres PK

individuels permettra d'identifier les patients ayant besoin d'une individualisation de leur traitement. La méthodologie sera expliquée dans le chapitre 4.

Différentes méthodes PK d'adaptation posologique sont utilisées y compris dans le TDM, depuis les années 1950 et présentées ci-dessous. Au moins un exemple d'utilisation en pratique clinique est proposé pour chaque méthode qui peuvent être classées en trois groupes [86] :

- Méthodes dites *a priori*
- Méthode de la test-dose
- Méthodes dites *a posteriori*

1.5.2.1 Les méthodes *a priori*

Ces méthodes ont pour but de réduire la variabilité PK en tenant compte des caractéristiques physiologiques du patient, qui sont des covariables influençant significativement la PK du médicament telles que la fonction rénale [86]. Ces formules permettent d'adapter le traitement dès la première dose du médicament sans avoir besoin de l'estimation préalable de la PK du patient. Par exemple, dans le traitement des cancers des ovaires, elles sont utilisées pour prévenir les thrombopénies et les neutropénies du carboplatine, liées à l'exposition au platine libre [87]. Il est nécessaire de prédire l'ASC du carboplatine, dont 60% à 70% de la dose sont éliminés par excrétion rénale. En outre, il existe une forte corrélation entre la clairance ($CL = \text{Dose} / \text{ASC}$) et le débit de filtration glomérulaire (GFR). Des formules ont ainsi été proposées pour estimer la dose initiale à administrer, dont celle de Calvert (Equation 1.26), celle de Chatelut (Equation 1.27) ou de Thomas (Equation 1.28) [88–90]. La formule de Calvert repose sur la mesure du GFR par méthode isotopique qui représente la clairance rénale du carboplatine, à laquelle est ajoutée 25 mL/min, correspondant à la clairance non rénale. La formule de Chatelut se fonde sur la clairance du carboplatine estimée directement à partir de données biométriques et biologiques (sexe, âge, poids et créatinine plasmatique). Ces formules sont très utilisées en pratique clinique [86].

$$\text{Dose} = ASC_{cible} \times CL$$

$$CL = \text{Sexe} \times \left(\frac{140 - \text{Age}}{\text{SCr}} \right) \times \frac{\text{Poids}}{72} + 25 \quad (1.26)$$

$$CL = 0.134 \times \text{Poids} + \frac{218 \times \text{Poids} \times (1 - 0.00457 \times \text{Age}) \times (1 - 0.314 \times \text{Sexe})}{\text{SCr}} \quad (1.27)$$

$$CL = 110 \times \left(\frac{\text{SCr}}{75} \right)^{-0.512} \times \left(\frac{\text{CysC}}{1} \right)^{-0.327} \times \left(\frac{\text{Poids}}{65} \right)^{0.474} \times \left(\frac{\text{Age}}{56} \right)^{-0.387} \times 0.85^{\text{Sexe}} \quad (1.28)$$

où SCr représente la créatininémie sérique et CysC, la cystatine C

D'autres formules *a priori* sont utilisées dans l'adaptation posologique de la warfarine, faisant intervenir des informations démographiques telles que l'âge, le poids du patient mais aussi des informations génétiques comme le génotype de CYP2C9 et VKORC1 [91].

Bien que ces formules soient simple d'utilisation, il n'en demeure pas moins que leur prédiction n'est pas aussi performante que les méthodes *a posteriori* [92]. Le biais moyen typique et la précision est de moins de 10% et 20%, respectivement [54]. De plus, ces méthodes sont valides pour un médicament donné.

1.5.2.2 La dose-test

Cette méthode consiste à administrer au patient une dose plus faible que la dose thérapeutique avant le début de son traitement pour estimer les paramètres PK individuels. En effet, ces derniers permettent un ajustement de la dose thérapeutique dès le début du traitement. Dans cette méthode, la PK est considérée linéaire et employée notamment pour le méthotrexate à haute dose mais aussi pour le busulfan et la cytarabine dans le traitement des cancers de la tête et du cou, des greffes de cellules souches hématopoïétiques, et des leucémies, respectivement [93–95].

Néanmoins, un des inconvénients de cette méthode est l'ajout d'un délai entre la dose test et le début du traitement [54]. C'est d'autant plus problématique dans certaines aires thérapeutiques comme l'oncologie, où l'induction d'une résistance

tumorale pourrait être favorisée. En outre elle nécessite souvent de nombreux prélèvements pour établir les profils de concentration et en déduire les indices d'exposition (ASC , C_{\max} , C_{ss}, \dots). Par contre, pour limiter le nombre de prélèvements, cette méthode est combinée avec une méthode d'estimation *a posteriori* des paramètres PK afin de calculer ces indices.

1.5.2.3 Les méthodes *a posteriori*

Les nomogrammes

Les nomogrammes sont des représentations graphiques comportant plusieurs échelles graduées permettant par une simple lecture d'effectuer de rapides calculs numériques [96]. En général, ils sont fondés sur des données analysées par l'approche Pop-PK. Afin que le calcul de la dose à administrer reste simple, les équations sont résolues ou simplifiées comme indiqué dans l'équation 1.29. Les résultats sont rapportés graphiquement par des échelles visuelles pour produire le plus souvent et le plus simplement une recommandation de la dose à administrer suivant les informations du patient.

$$Dose_t = f(ASC_{t-1}) \quad (1.29)$$

L'utilisation des nomogrammes peut ainsi donner rapidement l'ajustement de la posologie en utilisant des paramètres tels que l'âge, le poids ou un état physiologique. Certains nomogrammes utilisent par exemple les concentrations de créatinine sérique.

Pour illustrer cette méthode, l'exemple de certaines molécules où un nomogramme a été créé telles que la digoxine ou les aminoglycosides en dose unitaire quotidienne (régime QD) est représenté par les figures 1.11 et 1.12, respectivement [97, 98]. Le nomogramme pour la digoxine permet une adaptation posologique pour la dose de charge, en fonction du poids (partie gauche de la figure 1.11). La dose d'entretien ou de maintenance est calculée, suivant la fonction rénale et la dose de charge (partie droite de la figure 1.11). Le nomogramme de Hartford pour les aminoglycosides permet un ajustement de la dose, suivant la mesure de la

concentration sérique entre 6 à 14 heures après l'administration d'un aminoglycoside, tel qu'indiqué par la figure 1.12. L'axe de concentration de gauche est utilisé lors d'administration de gentamicine, tobramycine ou netilmicine à une dose de 7 mg/kg. Ce nomogramme est valide seulement pour cette dose. L'axe de droite est utilisé pour l'administration d'amikacine ou d'isepamicine, à une dose de 21 mg/kg. D'autres nomogrammes tels que l'*orbit graph* pour la phénytoïne, un anti-épileptique (figure 1.13) ou pour le 5 fluorouracile, un anticancéreux, lors d'un essai clinique prospectif sur la faisabilité du TDM, ont aussi été utilisés [99, 100].

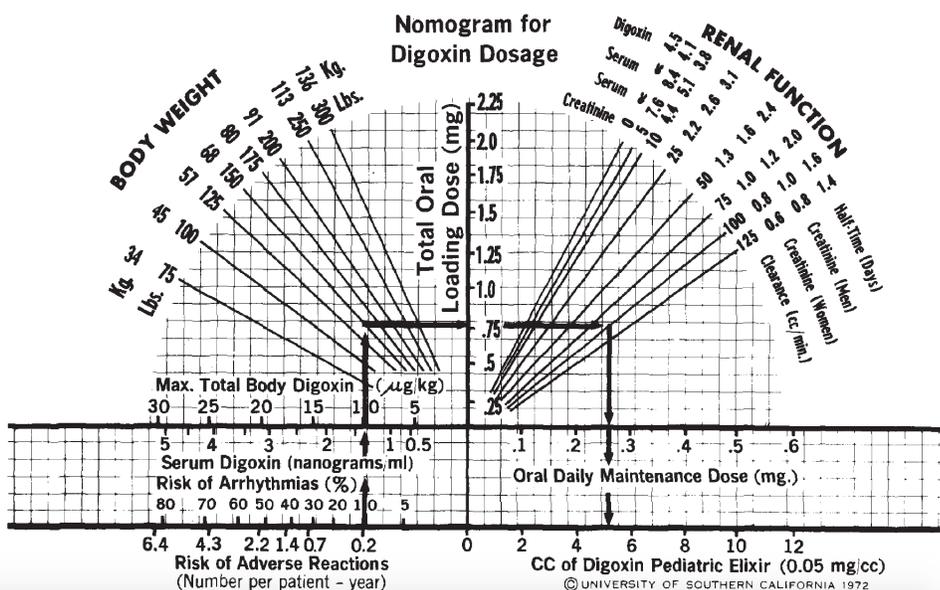


Figure 1.11 – Nomogramme pour la digoxine. D'après [97]

Les nomogrammes sont faciles d'utilisation, ne nécessitent pas le calcul des paramètres PK, ni l'utilisation d'ordinateur. Néanmoins, il faut s'assurer que les nomogrammes soient validés dans la population correspondante au patient et à son état clinique. De telles méthodes ne semblent pas être utilisées régulièrement dans tous les centres [86].

Les nomogrammes cinétiques

Une extension des nomogrammes a été réalisée et appliquée au sirolimus (rapamycine) par Marouani *et al* sous le nom de nomogramme cinétique (*kinetic nomo-*

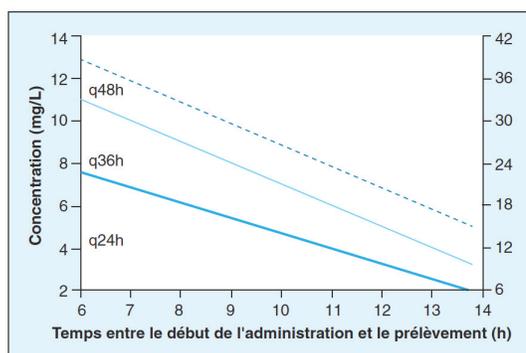


Figure 1.12 – Nomogramme de l'Hôpital de Hartford, Connecticut, USA, pour l'utilisation des aminoglycosides en administration univoquotidienne. D'après [98]

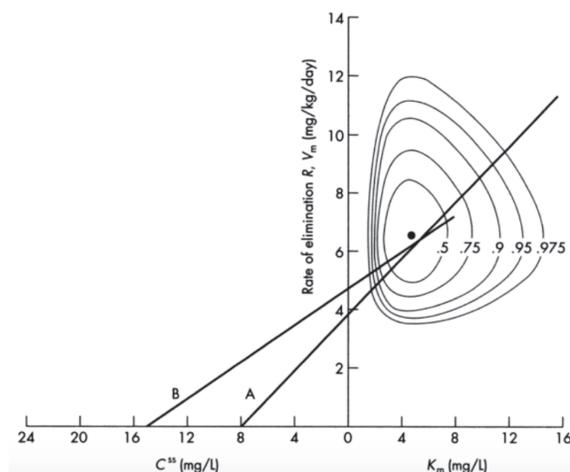


Figure 1.13 – *Orbit Graph* pour l'estimation de la dose de phénytoïne. D'après [99]

gramm) [101]. Cette méthode permet un ajustement rapide et progressif des doses fondée sur deux composants :

- les profils de concentrations en fonction du temps, déterminés par la BSV des modèles Pop-PK
- des doses de médicament pouvant être administrées au patient

Comme reporté sur la figure 1.14, différents niveaux de doses sont proposés suivant la valeur des concentrations plasmatiques des patients au moment du prélèvement. Ainsi deux prélèvements sont réalisés. Le premier permet de proposer un ajustement initial tandis que le second est une mise à jour de celui-ci afin de le confirmer.

Cette méthodologie peut être utilisée comme une alternative aux procédures bayésiennes puisqu'il n'est pas nécessaire de calculer les paramètres PK ni d'utiliser des logiciels complexes. En outre, moins d'échantillons sanguins sont nécessaires [101]. Pour le sirolimus, seulement deux échantillons sanguins ont été utilisés pour cet ajustement contrairement aux sept échantillons nécessaires pour l'approche bayésienne. Néanmoins, seule la dose est utilisée pour ajuster le régime et

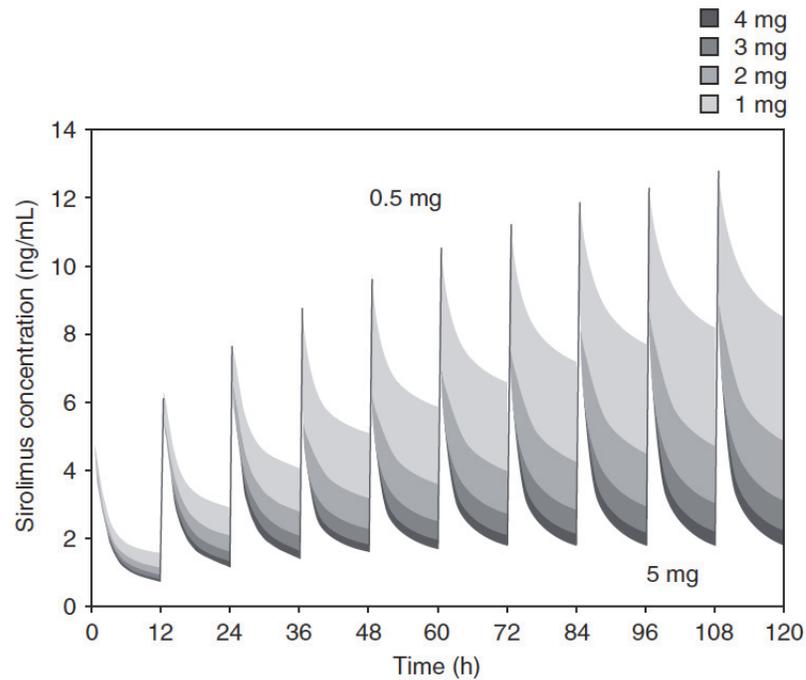


Figure 1.14 – Nomogramme cinétique. D'après [101]

le changement de l'intervalle des temps d'administration n'est pas possible.

Regressions linéaires sur les logarithmes des concentrations plasmatiques

Ces méthodes sont fondées sur les paramètres PK individuels calculés à partir des concentrations plasmatiques disponibles. La plus simple de ces approches mathématiques est l'ajustement linéaire tel que :

$$Dose_t = \frac{Dose_{t-1} \times C_{cible}}{C_{mesurée}} \quad (1.30)$$

avec C : concentration.

Cette méthode peut être appliquée pour tout médicament ayant une cinétique linéaire, avec une dose et un intervalle constant et des concentrations à l'équilibre. Un seul dosage est suffisant mais seule la dose peut être adaptée [102].

La méthode de Sawchuk *et al*, fut décrite, initialement, dans les années 1970, pour la gentamicine administrée par infusion [103]. Les auteurs utilisent au moins 3 échantillons sanguins afin de déterminer les paramètres PK individuels à l'équilibre.

Ces paramètres sont utilisés par la suite pour permettre de choisir un régime d'administration (dose et temps d'intervalle) afin d'atteindre les concentrations cibles désirées (C_{\max} et C_{\min} à l'équilibre) à l'aide d'équations mathématiques (fondées sur un modèle à un compartiment) [104]. Néanmoins un grand nombre de prélèvements peuvent être nécessaires au cours du traitement.

Régressions multilinéaires

Ces modèles de régressions multilinéaires font partie des stratégies de limitation des échantillons (*limited sampling strategy*) et cherchent à évaluer un indice d'exposition (souvent l'ASC) en utilisant peu d'échantillons sanguins (en général deux ou trois) collectés à des temps particuliers. L'ASC est alors définie par une équation telle que :

$$\widehat{ASC} = \beta + \beta_2 C_2 + \beta_4 C_4 + \beta_8 C_8 \quad (1.31)$$

où C_2 , C_4 et C_8 sont les concentrations mesurées aux temps particuliers 2, 4 et 8 heures post-dose. Les coefficients β permettent d'estimer l'ASC.

Cette méthode a été récemment mise en place pour la cyclosporine lors de la transplantation de moelle osseuse en pédiatrie [105]. De plus, ces approches ont été utilisées pour différents médicaments et leurs métabolites [106].

Cependant, ces équations ne sont pas reliées aux modèles Pop-PK mais résultent seulement des corrélations entre les temps d'échantillonnages et la variable mesurée telle que l'ASC. Néanmoins compte tenu du nombre somme toute élevé d'échantillons sanguins et d'un respect strict des temps de prélèvement, ces approches ne sont pas considérées comme suffisamment pratiques, en routine clinique [86].

Méthodes paramétriques

Méthode bayésienne empirique

Cette méthode, présentée dans la section 1.3.4, marque le début des méthodes bayésiennes du maximum *a posteriori* (MAP) en pratique clinique, *i.e.* l'estimation individuelle des paramètres est réalisée en combinant des informations actuelles (concentrations *via* des échantillons sanguins) avec des données *a priori* sur ces pa-

ramètres pour calculer un régime d'administration individuel. Ces méthodologies bayésiennes se fondent sur un modèle statistique constitué d'un modèle statistique paramétrique $p(x|\theta)$ et d'une loi *a priori* $\pi(\theta)$ modélisant son incertitude. Le théorème de Bayes, représenté par l'équation 1.32, permet d'actualiser l'information sur le paramètre θ en extrayant l'information fournie par l'observation x , avec x , étant ici les concentrations plasmatiques.

$$p(\theta|x) = \frac{p(x|\theta) \times \pi(\theta)}{p(x)} \quad (1.32)$$

Les méthodes bayésiennes de Maximum *a posteriori* permettent donc d'estimer les valeurs des paramètres PK suivant le maximum de leur distribution reflétant ainsi la valeur du paramètre la plus probable en tenant compte de la distribution des paramètres du modèle Pop-PK et des concentrations plasmatiques *a posteriori*. Autrement dit, le modèle prédira les valeurs des paramètres les plus vraisemblables, c'est à dire les plus proches possibles des valeurs observées. Ces approches ont été utilisées depuis plus de 30 ans pour le TDM et constituent le *golden standard* pour l'individualisation des traitements [107–110].

De nombreux groupes utilisent cette approche qui nécessite souvent autant d'échantillons sanguins que de paramètres à estimer [111]. Le groupe de l'Université d'Uppsala avec les travaux de Sandström, Wallin, Hamberg sont autant d'exemples d'utilisation d'adaptation posologique *a priori* ou *a posteriori* utilisant les modèles de Pop-PK [7, 112, 113]. Dans [112], trois échantillons sanguins sont utilisés. Pour les travaux de Wallin, les cibles peuvent être PK pour le tacrolimus (2 échantillons par semaine de traitement) ou PD (mais nécessitant 2 échantillons sanguins) pour l'étoposide [65, 114]. Dans les travaux d'Hamberg, un marqueur PD (l'INR : *International Normalized Ratio*) est utilisé pour la warfarine dans la prévention et le traitement des événements thromboembolique [91]. Généralement, les méthodes *a priori* sont utilisées pour le calcul de la dose initiale tandis que la méthode bayésienne est appliquée pour le calcul de la dose de maintenance au cours du traitement.

Les travaux d'Holford *et al* s'inscrivent aussi dans le TDM en utilisant une approche bayésienne pour le busulfan dans la transplantation de moelle pour le traitement de maladies malignes ou non, en utilisant des marqueurs PK comme une concentration à l'équilibre cible (C_{ss}) [110].

Généralement ces méthodes d'estimation de maximum *a posteriori* nécessitent deux ou trois échantillons sanguins pour prédire les paramètres PK individuels avec précision [115]. Cette méthode est largement utilisée pour les approches bayésiennes en pratique clinique notamment pour le busulfan mais aussi de nombreux anticancéreux comme le méthotrexate et dans d'autres domaines thérapeutiques [81, 112, 115–119].

D'autres logiciels utilisant ces méthodes bayésiennes de maximum *a posteriori* ont été développés, pour ne citer qu'eux, Abbottbase ou MWPharm [120–122]. TCIworks connaît des problèmes de financement et a été suspendu [123].

Approche standard en deux étapes

L'approche standard à deux étapes a été une des méthodes les plus souvent utilisée en oncologie et a été présentée dans la section 1.3.4 [54, 111].

Méthode bayésienne itérative en deux étapes

La méthode itérative bayésienne en deux étapes est similaire à l'approche précédente avec, néanmoins, quelques modifications [124]. Une connaissance approximative *a priori* des paramètres et de leurs variances est présumée connue, souvent à travers une analyse préalable de l'approche standard. Fondée sur cette information, lors de la première étape, les paramètres PK individuels sont obtenus, par régression non-linéaire bayésienne, en utilisant les concentrations individuelles et les distributions *a priori* des paramètres du modèle Pop-PK. Dans une seconde étape, la moyenne des paramètres de population et leurs variances sont calculées à partir des paramètres individuels. La première étape est ensuite répétée en utilisant les nouvelles distributions comme *a priori* bayésiens. Les deux étapes sont ainsi répétées jusqu'à ce que les nouveaux paramètres de population convergent et soient similaires aux valeurs du cycle précédent [124]. Contrairement à l'approche standard, cette méthode peut utiliser des données éparses [53]. Dans le TDM, cette

approche a été utilisée, par exemple, pour le tacrolimus [125].

Méthode d'Espérance-Maximisation

Cette méthode d'Espérance-Maximisation (EM : *Expectation Maximization*) est un processus itératif en deux étapes, proposé en 1977 par Dempster *et al* [126]. L'algorithme EM est une procédure itérative qui permet d'estimer les paramètres par maximum de vraisemblance en présence de données manquantes ou cachées qui de fait ne permettent pas l'estimation des paramètres [127]. Cette méthode a été employée pour le méthotrexate dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique [128].

L'ajout dans la première étape d'une approximation stochastique par Delyon *et al* a permis de mettre au point l'algorithme SAEM (*Stochastic Approximation of EM*) qui a été implémenté dans le logiciel Monolix[®] [129].

Méthodes non-paramétriques

Nombre de paramètres PK ne présentent pas une distribution normale à l'intérieur d'une population de patients. Néanmoins, une distribution log-normale pour laquelle les logarithmes des paramètres sont normalement distribués, est souvent utilisée. Par contre, dans certains cas, la distribution n'est ni normale ni log-normale, notamment pour modéliser des distributions multi-modales comme les sous populations au niveau du métabolisme, *i.e.* les métabolisateurs lents, moyens ou rapides d'un médicament, dont les proportions varient suivant les populations étudiées (Caucasiennes, Asiatiques...) [130]. Lindsay et Mallet sont les premiers à montrer que la solution optimale pour une approche populationnelle est une distribution de probabilité discrète et non lisse des paramètres dans laquelle aucune hypothèse paramétrique préalable (Normale, Log-Normale, multimodale..) n'a été faite sur sa forme [131, 132].

Par définition, un modèle statistique est dit non paramétrique si l'ensemble de toutes les inconnues du modèle n'est pas inclus dans un espace de dimension finie. Typiquement, la variable inconnue d'un espace de dimension infinie est la fonction de régression ou la distribution de probabilité des observations.

Maximum de vraisemblance non paramétrique (Nonparametric Maximum Like-

likelihood)

L'estimation du maximum de vraisemblance non paramétrique (NPML) de la densité ou loi de probabilité à plusieurs variables, quelque soit sa forme ou sa distribution, est supportée jusqu'à N points de support (vecteur de paramètres) dans un échantillon de taille N issu de la population. La distribution non paramétrique est donc un ensemble de vecteurs de paramètres associés à un ensemble de fréquences dont la somme est égale à un.

La méthode de Mallet peut nécessiter un seul échantillon par patient [132], comme la méthode NONMEM. Néanmoins, la distribution des paramètres ne repose pas sur l'hypothèse de normalité. La seule hypothèse faite est que la forme de la distribution discrète est la même pour tous les patients issus de la population. L'avantage de cette méthode est de permettre de définir, sans le besoin de covariables ou d'estimation de paramètres *a posteriori* individuels, différentes sous populations d'individus telles que les métaboliseurs lents, intermédiaires ou rapides [133]. Le principal inconvénient réside dans le fait que la précision de la distribution des paramètres n'est pas disponible. Cette méthode a été utilisée en oncologie pour le docetaxel mais depuis n'est plus utilisée [134].

Méthodes d'Espérance-Maximisation non-paramétrique

Une autre approche d'Espérance-Maximisation non paramétrique (NPEM) a été développée par Schumitzky [135]. Il s'agit de la même approche que la méthode paramétrique d'Espérance-Maximisation mais celle-ci est non paramétrique. L'hypothèse sur la forme des distributions des paramètres n'est plus nécessaire comme dans la méthode NPML. Contrairement à cette dernière, une grille de points de support est spécifiée. A chaque itération, la méthode NPEM utilise les données et développe une distribution ou une loi de probabilité à plusieurs variables non lisse qui deviennent N points discrets pour les valeurs de la distribution des paramètres Pop-PK, lorsque les itérations deviennent infinies. Comme pour la méthode NPML, la loi de probabilité à plusieurs variables devient une collection des points discrets, chacun contenant un jeu de valeurs de paramètres, associés à une certaine probabilité. Cette méthode a été utilisée pour estimer les paramètres Pop-PK de la

carbamazépine [136].

Approche bayésienne multimodale

D'autres méthodes similaires, qui impliquent un contrôle stochastique considérant l'incertitude des paramètres PK individuels, ont été utilisées pour individualiser la thérapie.

L'approche multimodale, présentée dans les travaux de Bayard *et al*, en 1994, repose sur la réduction de la complexité non linéaire du système par le fractionnement de son espace de fonctionnement en un nombre fini de zones de fonctionnement, chaque zone étant caractérisée par un sous-modèle de type linéaire [137]. Le résultat est donc une approximation discontinue du système non-linéaire. Ainsi cette façon de faire permet de lier l'estimation non paramétrique des paramètres Pop-PK avec l'utilisation d'observations *a posteriori* impactant les probabilités des paramètres du modèle [133, 138]. Cette approche a été utilisée dans l'adaptation posologique de la lidocaïne [137].

Récemment, une nouvelle méthode a été proposée par Francis *et al* [139]. Cette approche tient compte de la distribution entière des paramètres PK ou PD individuels et du comportement PK/PD des individus, *i.e* la variabilité intra-individuelle. En combinant ces deux éléments, chaque patient possède sa propre distribution individuelle des paramètres PK ou PD.

Les travaux du Laboratoire LAPK (*Laboratory of Applied Pharmacokinetics*), ont contribué à la mise en place de logiciels comme MM-USC*PACK, Pmetrics ou BestDose [140, 141]. Ces logiciels fournissent une interface, préférentiellement développée pour les médecins, afin de personnaliser les régimes d'administration aux besoins des patients en utilisant essentiellement des approches non paramétriques.

Pour les approches d'estimation de la PK individuelle, les différentes méthodes peuvent être classées en deux groupes suivant l'utilisation de méthodes paramétriques ou non paramétriques.

Dans la première approche, les méthodes bayésiennes de maximum *a posteriori* paramétriques, prennent comme hypothèse que les paramètres PK individuels sont estimés par une valeur, sans incertitude sur celle ci (aucune variance associée à

cette valeur).

Dans la deuxième approche, les distributions des paramètres de population sont pondérées pour produire la distribution *a posteriori* des paramètres individuels. L'approche multimodale, développée dans le laboratoire LAPK, estime les paramètres individuels en utilisant les méthodes non-paramétriques suivant leur distribution dans la population. La pondération augmente la probabilité d'observer certaines valeurs des paramètres qui sont les plus susceptibles de décrire les vrais paramètres PK du patient.

1.5.3 Résumé des méthodes utilisées dans le TDM ou l'adaptation posologique

De nombreuses méthodes ont été développées au cours du temps que ce soit sous forme de représentations graphiques ou numériques. La figure 1.15 résume les méthodes qui peuvent être utilisées en pratique clinique pour un TDM.

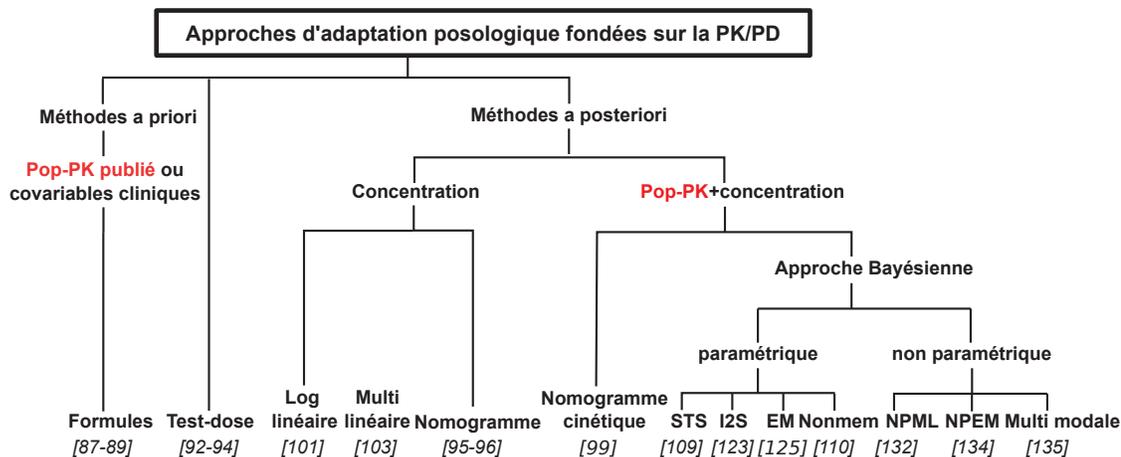


Figure 1.15 – Schéma récapitulatif des méthodes employées pour un TDM. Entre crochet, la référence d'une étude utilisant cette méthode.

1.5.4 Une nouvelle méthodologie dans l'adaptation posologique

Compte tenu des nombreuses méthodes utilisées pour l'adaptation posologique ou le TDM, notre idée première est d'inscrire la méthodologie, développée dans

cette thèse, parmi les méthodes *a priori*, en utilisant un modèle Pop-PK déjà publié. Notre approche permet de sélectionner la posologie ou régime d'administration en matière de doses et de temps d'administration, sans l'ajout additionnel d'échantillons sanguins, en se fondant sur les modèles Pop-PK. Afin d'évaluer la performance associée à chaque régime d'administration, des indicateurs thérapeutiques, fondés sur une zone (chrono-) thérapeutique, dont certains ont déjà été utilisés dans le TDM au niveau individuel, sont mis à jour dans un contexte probabilistique. Cette performance permet de sélectionner *a priori* le meilleur régime d'administration par une optimisation multi-objective, dans le cadre du TDM ou non. De plus, cette approche peut, aussi être utilisée dans l'optimisation des régimes d'administration du médicament, dans le cadre de son développement mais nécessite alors des prélèvements sanguins afin de construire le modèle Pop-PK. La méthodologie sera présentée de manière détaillée dans les chapitres 2 et 3.

En outre, cette approche est prolongée afin de permettre une adaptation posologique *a posteriori*, utilisant les estimations empiriques bayésiennes (EBE : *Empirical Bayesian Estimates*) des paramètres PK des patients tout en redéfinissant les indicateurs thérapeutiques au niveau individuel, telle que présentée dans le chapitre 4.

Le tableau 1.III résume les caractéristiques de cette nouvelle méthodologie qui seront développées et détaillées dans les chapitres ultérieurs de cette dissertation.

	Méthodologie développée		
	<i>a priori</i>	Décision Go/no Go	<i>a posteriori</i>
Niveau d'individualisation	population - groupe	permet de le définir	individu
Echantillons sanguins	aucun	simulés puis réels	au moins un
Optimisation	dose et intervalle	valeurs des paramètres	dose et intervalle
Cible	PK (TW ou TB)	PK individuels (CL)	PK (TW ou TB)
Indicateurs	probabilistique	PK (TW ou TB) individuel	individuel

Tableau 1.III – Tableau récapitulatif de l'approche développée dans cette thèse

Le logiciel de programmation Matlab[®] (MathWorks) a été le support principal de notre méthodologie d'adaptation posologique, notamment dans l'analyse des concentrations simulées. Néanmoins NONMEM[®] est le logiciel : de simulation des

concentrations plasmatiques, d'estimation des paramètres du modèle Pop-PK, et des paramètres PK individuels, présentés dans les chapitres 2, 3 et 4, respectivement. L'utilisation de l'approche développée dans cette thèse par les cliniciens permet d'ajouter une valeur translationnelle à nos travaux de recherche puisque notre algorithme a été produit sous la forme d'un fichier exécutable, prélude à la création d'applications web ou mobile afin d'en faire des outils d'aide à la décision clinique.

1.6 Pharmacométrie et m-Santé

Les outils de calcul deviennent de plus en plus importants dans le développement de nouveaux médicaments ou dans la gestion quotidienne de la maladie des individus et de la santé en général. Ils permettent une plus grande efficacité couplée à un coût moindre pour le système de soin. Ces outils ont ajouté une valeur translationnelle à la recherche et sont maintenant incontournables dans la pratique clinique puisqu'ils facilitent la transition vers la médecine et les soins personnalisés tout en permettant de faire du patient un acteur engagé et responsabilisé dans la gestion de sa propre santé. En conséquence, ce nouveau paradigme d'un système de soin évoluant vers une prestation centrée sur le patient au lieu d'une prestation unique pour tous, fait émerger une nouvelle discipline scientifique : la médecine de précision (*precision medicine*). Cette dernière a pour but d'optimiser les soins médicaux et leurs résultats au niveau individuel à travers un continuum de services de santé reposant essentiellement sur la pharmaco-génomique et génétique [142].

En 2005, la santé mobile ou m-santé (*m-Health*) désigne "l'utilisation des communications mobiles émergentes en santé publique" [143]. En 2009, l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) propose une nouvelle définition : "toutes pratiques médicales et de santé publique reposant sur des dispositifs mobiles", qui s'inscrit de manière similaire, dans ce nouveau paradigme. Depuis, la santé mobile connaît une rapide expansion avec une augmentation quasi exponentielle du nombre d'applications passant de 6 000 applications en 2010 puis 20 000 en 2012 jusqu'à 100 000 en

2013 en intégrant de multiples fonctions allant d'outils d'aide à la décision clinique à celui de collecte de données pour les professionnels de la santé, dont l'intérêt est d'autant plus accru s'il s'agit d'une maladie chronique [143].

Les outils d'aide à la décision sous forme de logiciels varient, allant de simples outils de calcul, de nomogrammes utilisés dès les années 1950, à des processus plus complexes tels que l'intelligence artificielle ou les approches bayésiennes utilisées en pharmacométrie dans les méthodes *a posteriori* d'adaptation posologique. Récemment, Mould *et al* ont publié un article de revue qui résume l'utilisation de ces processus. Dans les systèmes intégrés de gestion, le terme "tableau de bord" (*dashboard*) représente une interface graphique en temps réel, produisant des représentations graphiques et numériques (tableaux) du statut actuel et des tendances d'indicateurs clés de la performance [1]. Le terme *dashboard* a aussi été utilisé pour décrire les logiciels qui intègrent des informations et calculs cliniques à partir de plusieurs sources et dont le résultat est visible sur un seul affichage. Avec la démocratisation d'internet vers la fin des années 1990, la version moderne des *dashboards* numériques a commencé à apparaître [1]. Plusieurs logiciels fondés sur les approches bayésiennes existent déjà pour améliorer la posologie chez les enfants dont les dosages antinéoplasiques, d'antibiotiques comme l'aminoglycoside, du glucose, de la warfarine, ou en oncologie [1]. Néanmoins, l'usage clinique est encore limité dû au fait d'un manque de familiarité avec l'utilisation des logiciels, d'un déficit de communication vers la communauté médicale sur l'utilisation et les bénéfices qu'engendrent ces systèmes dans l'aide à la décision clinique ou sur les ressources nécessaires à la modélisation, dans l'individualisation des traitements [1]. En outre, ces types de logiciels peuvent être considérés somme toute comme récents car leur développement et leur utilité ont été limités pendant des années, par les vitesses lentes de calculs des ordinateurs aussi bien que par l'obtention des résultats des tests, plusieurs jours après le prélèvement sanguin, dans le cadre du TDM [1].

Fort de cet engouement et pour répondre à un besoin médical non satisfait, une première application web a été développée à partir de notre méthodologie pour évaluer les posologies du méthylphénidate (MPH) à libération immédiate dans

le traitement du TDA/H, comme expliqué dans le chapitre 3. Par la suite, une application pour mobile, dont le développement et son aspect translationnel sont détaillés dans le chapitre 5, a été réalisée. Celle-ci permet d'évaluer la performance de la posologie pour une combinaison ou non, de différentes formulations du MPH.

1.7 Problématique d'adaptation posologique des psychostimulants dans le Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité chez l'enfant

1.7.1 Prévalence du TDA/H

Le TDA/H est un des troubles neurodéveloppementaux les plus fréquents et les plus étudiés chez l'enfant. Sa prévalence au niveau mondial a été estimée à environ 5% pour des enfants de moins de 18 ans, suivant des critères diagnostiqués, publiés par l'OMS et l'Association Américaine de Psychiatrie [144]. Le Québec et le Canada se situent dans la moyenne [145, 146]. Les garçons atteints de TDA/H sont plus touchés que les filles, de l'ordre de quatre pour une [146]. La symptomatologie, quoique pouvant être différente, persiste à l'âge adulte dans un à deux tiers des enfants atteints du TDA/H [147]. L'âge moyen du diagnostic est de sept ans et près de 30% des enfants sont diagnostiqués avant 6 ans alors que peu d'échelles ont été validées pour mesurer le TDA/H chez ces enfants de moins de 7 ans [148]. Néanmoins, les premiers symptômes peuvent apparaître vers un an mais commencent à être problématique vers l'âge de trois ou quatre ans [149]. L'école est un révélateur de ce trouble si bien que de nombreuses consultations proviennent d'une demande des enseignants [149].

1.7.2 Historique du TDA/H

Depuis la fin du XVIIIe siècle, le TDA/H est décrit dans la littérature et n'est donc pas considéré comme un trouble neurocomportemental récent. Dès 1798, dans le recueil intitulé *An inquiry into the nature and origin of mental derangement* d'Alexander Crichton, des critères de distraction et d'inattention chez des enfants

sont décrits, suggérant que ces symptômes apparaissent de manière précoce et persistent à l'âge adulte tout en diminuant [149, 151]. En 1897, un neurologue français Désiré Magloire Bourneville fonde une action médico-pédagogique en développant des classes de perfectionnement dans les écoles primaires et décrit des comportements d'enfants pouvant rentrer dans les critères actuels de diagnostic du TDA/H [149, 151]. En 1902, le pédiatre britannique, Sir George Frederic Still, décrit des enfants avec “un défaut de contrôle moral sans déficience intellectuelle ou maladie organique” et ce travail marque le début scientifique de l'histoire du TDA/H [151]. Ce trouble se démocratise à partir des années 1950 et le terme “réaction hyperkinétique de l'enfance” apparaît en 1968, dans la classification américaine du DSM II (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), ouvrage de référence de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA). En 1987, le terme de TDA/H est défini dans la version révisée du DSM III et en 1994, dans le DSM IV, sont proposés 3 sous-types suivant la prépondérance des symptômes d'inattention (déficit de l'attention), d'impulsivité et d'hyperactivité [151, 152]. Bien que légèrement modifiée, cette classification a toujours cours dans la dernière version du DSM (DSM V), publiée en 2013.

1.7.3 Signes cliniques du TDA/H

L'attention regroupe deux composantes, l'intensité et la sélectivité. La première correspond aux notions de vigilance, d'attention soutenue pendant des minutes pour réaliser une tâche par exemple. La seconde réfère à la capacité du tri dans les informations disponibles [149]. Les enfants dont la composante est le déficit de l'attention auront plus de difficulté d'organisation, de concentration ou de respect des instructions du professeur en classe, par exemple.

L'hyperactivité quant à elle se caractérise par une activité motrice excessive et inadaptée à la situation. L'enfant parle de manière excessive et est souvent agité, maladroit ou incapable de rester en place [149].

L'impulsivité est une réponse immédiate de la part de l'enfant qui agit rapidement sans réfléchir aux conséquences de l'action entreprise. Ces enfants éprouvent

des difficultés pour attendre leur tour et interrompent ou empiètent souvent sur les activités des autres. Ceci entraîne des comportements verbaux ou physiques dérangeants, voire dangereux pour l'enfant et son entourage [149].

Les conséquences du TDA/H chez les enfants sont multiples. Ces enfants présentent souvent des difficultés dans l'apprentissage des connaissances qui se traduisent par des problèmes scolaires. En effet, les tâches demandant une grande concentration (devoirs, examens) sont particulièrement compliquées pour ces enfants. Ainsi, la moitié des enfants atteints du TDA/H ont redoublé au moins une fois durant leur adolescence et sont en échec scolaire [149]. Outre les difficultés rencontrées à l'école, ces enfants présentent un risque significativement accru de blessures et d'accidents [153]. Ils éprouvent des difficultés dans leurs relations sociales car ils manquent bien souvent de retenue, autant verbale que physique. Le TDA/H est également une source de tensions fréquentes et de situations de stress entre l'enfant, sa famille, les personnes extérieures proches et conduit souvent l'enfant à un manque d'estime de soi [149]. En outre, de nombreuses comorbidités sont observées (troubles de l'apprentissage, anxiété, addiction ...) avec par exemple une prévalence de 80% de développer au moins une comorbidité psychiatrique [154].

1.7.4 Etiologie du TDA/H

De multiples facteurs peuvent intervenir dans les causes du TDA/H. Nombre d'études suggèrent que la composante génétique serait le principal facteur de l'éthiopathogénicité du TDA/H. L'héritabilité du TDA/H, correspondant à la part des facteurs génétiques dans la variation de l'expression d'un trait phénotypique au sein d'une population donnée, est estimé à 0.76 [149, 155]. De plus, la fréquence du TDA/H serait quatre à dix fois plus importante chez les jeunes au premier ou au deuxième degré d'un sujet TDA/H que chez les parents d'un sujet témoin [156, 157] et plus le lien de parenté s'éloigne, plus la fréquence diminue [149, 157]. Les polymorphismes des gènes candidats au niveau des transporteurs de la dopamine (DAT1) ou des récepteurs de la dopamine (DRD4) ont été associés avec le TDA/H [158].

Des facteurs neuroanatomiques et neurochimiques ont aussi été proposés, tels que les voies dopaminergiques et noradrénergiques qui seraient en hypofonctionnement chez les enfants atteints du TDA/H [149]. De plus faibles concentrations de dopamine et de noradrénaline dans le cortex pré-frontal, important dans le contrôle de l'attention ou des actions, impliqueraient un signal efférent de faible puissance qui entraînerait une réduction du signal avec un bruit de fond plus important. Ce déséquilibre se traduirait cliniquement par une incapacité à se concentrer. Des différences fonctionnelles ont aussi été démontrées avec une hypoactivité observée dans le cortex préfrontal et le striatum [159]. Des études utilisant des techniques d'imagerie cérébrale, dont l'IRM fonctionnelle, proposent de nouvelles hypothèses afin de déterminer l'origine du TDA/H qui pour le moment reste largement inexpliquée [149, 158]. Il a été rapporté un changement significatif du volume des structures cérébrales des enfants atteints du TDA/H, telle qu'une diminution de 8% du volume du noyau caudé, constituant du striatum, impliqué dans la transmission dopaminergique [160]. Des études chez des patients atteints du TDA/H ont aussi montré une maturation plus lente du cortex préfrontal, en moyenne trois ans plus tard que la normale [161]. Néanmoins, ce délai de maturation ne présume en rien de la qualité des structures cérébrales et des transmissions neuronales [161]. De plus, ces données sont cohérentes avec le fait que les symptômes du TDA/H s'améliorent chez l'enfant au fil du temps et notamment à l'âge adulte.

Des facteurs environnementaux tels qu'une exposition pendant la grossesse au tabac et à l'alcool ou une exposition chronique au plomb pendant l'enfance pourraient contribuer au développement du TDA/H. Un faible poids à la naissance pourrait aussi contribuer aux causes possibles [149, 162, 163].

Deux prises en charge ont été développées pour soigner le TDA/H. La première est médicamenteuse avec l'utilisation de psychostimulants et de non stimulants tandis que la seconde est non médicamenteuse regroupant l'entraînement des parents, l'intervention dans les écoles et le *Neurofeedback*.

1.7.5 Approches médicamenteuses

Les psychostimulants du système nerveux central, peuvent être regroupés en deux catégories : le MPH et les sels d'amphétamine (Adderall[®], Dexedrine[®], Vyvanse[®]). Ces derniers présentent une efficacité légèrement meilleure ou quasi identique sur les symptômes du TDA/H, couplée à des effets indésirables semblables à ceux du MPH [149]. Cependant, le potentiel d'addiction des sels d'amphétamines serait plus grand que celui du MPH [164]. En 1999, aux Etats Unis, 90% des enfants ayant consultés un médecin ont reçu une prescription et pour 71% d'entre eux, il s'agissait de MPH [165]. Il a été estimé que 10 millions de prescriptions pour le MPH ont été écrites en 1996 [166, 167]. Néanmoins, récemment, 26.5% des prescriptions pour le TDA/H concernerait le MPH contre 50% pour les sels d'amphétamine [168]. En 2007, au Canada, 59% des ordonnances traitées par les pharmacies pour le TDA/H faisait mention d'un stimulant contre 43% au début des années 2000 et le Québec est le principal consommateur du MPH [146]. L'utilisation des psychostimulants et sa constante augmentation ont soulevé de nombreuses questions sur le risque d'abus et détournement à d'autres fins de ces molécules, si bien que la *Drug Enforcement Administration* (DEA), aux Etats Unis, en a régulé la production [169].

En résumé, les psychostimulants sont la classe médicamenteuse la plus largement prescrite dans la prise en charge du TDA/H [167, 170].

Des médicaments non stimulants peuvent aussi être utilisés. L'atomoxétine (Strattera[®]) est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline. Néanmoins, il possède de nombreux effets indésirables de type cardiovasculaire. La Guanfacine à action prolongée (Intuniv XR[®]) a reçu en 2013, l'approbation de Santé Canada. Or, ce produit nécessite un suivi médical étroit et plus spécialisé à cause d'effets indésirables et de potentielles interactions médicamenteuses [171]. D'autres médicaments (antidépresseurs tricycliques ou les IMAO) utilisés dans le traitement de la dépression ont montré des effets positifs sur les symptômes du TDA/H. Cependant les effets indésirables ou les interactions médicamenteuses reconnues sont

de fortes contraintes pour leur prescription, d'autant plus que ces médicaments ne sont pas indiqués dans le traitement du TDA/H [149].

1.7.6 Approches non médicamenteuses

Une prise en charge non médicamenteuse, de nature comportementale est nécessaire en complément de l'utilisation de psychostimulants qui sont efficaces sur les symptômes du TDA/H [149, 172]. Néanmoins l'approche médicamenteuse, seule, n'est pas suffisante pour traiter toutes les difficultés rencontrées [149]. En outre, l'approche non pharmacologique doit être la première mesure mise en place puisque dans certains cas, elle sera suffisante et ne nécessitera pas l'administration de médicaments [149]. L'entraînement parental, l'intervention comportementale à l'école et le *Neurofeedback* sont les trois approches non médicamenteuses. Cependant, l'efficacité est significative sur les symptômes du TDA/H pour les deux premières approches citées [149].

L'entraînement des parents consiste à donner des éléments, des clés nécessaires, afin de permettre aux parents d'agir plutôt que de réagir afin d'adapter de manière adéquate leur attitude face au comportement de leur enfant. On peut citer par exemple la règle des 4C (Compenser les déficits, Clarifier les demandes, Construire sur le positif, Contrecarrer l'inacceptable) [173], la méthode Barkley, le programme thérapeutique d'été dont l'efficacité a été mis en évidence par l'étude MTA (*the NIMH Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*), qui est la plus importante jamais réalisée sur l'efficacité du MPH.

Les interventions à l'école s'articulent autour de deux objectifs : la gestion du comportement en classe et les interventions scolaires [149]. Pour le premier objectif, il s'agit essentiellement d'adapter l'environnement de l'enfant en prévoyant moins d'objets sur son bureau ou en réfléchissant à la place de l'élève dans la salle de classe. Un travail sur l'attitude des enseignants doit aussi être engagé tel que valoriser ou ignorer certains comportements ou donner des consignes efficaces. Le second objectif inclut des modifications en matière de pédagogie, avec le recours au

tutorat, l'adaptation des plannings, l'apprentissage de façon imagée par l'utilisation ou non d'ordinateurs ... [149].

Le *Neurofeedback* est une technique mise au point depuis la fin des années 1970 pour une prise en charge multidisciplinaire. L'objectif de cette technique est de permettre au patient une autorégulation d'une fonction physiologique ciblée telle que l'activité enregistrée par l'électroencéphalogramme (EEG), qui n'est pas normalement perçue consciemment. Deux types de protocoles ont été proposés à partir de mesures EEG. Le premier, rédigé en 1976, mesure les rythmes EEG dont les ondes β et θ , qui sont diminuées et augmentées chez les patients TDA/H, respectivement. Le second protocole, décrit en 2004, mesure des potentiels évoqués lents ou SCP (*slow cortical potential*) associés à la préparation d'une activité motrice ou cognitive [149, 174]. Par la suite, ces activités cérébrales sont traitées en temps réel par un ordinateur qui affiche un signal visuel en utilisant une interface ludique (jauge de points ...) ou auditif (*feedback*) pour que le patient puisse corriger en retour son activité physiologique. Le *neurofeedback* permet donc un contrôle par les enfants de certains paramètres de leur activité cérébrale afin de mieux réguler leur comportement dans la vie de tous les jours [174]. Néanmoins, à date, les preuves d'efficacité clinique et les résultats des études menées sont toujours débattus dûs notamment à des études présentant de nombreux biais méthodologiques et des tests de faible puissance statistique [175–178]. En outre, une étude récente comparant le *Neurofeedback*, le MPH et un groupe d'enfants atteints du TDA/H pratiquant une activité physique chronique renforce la supériorité du MPH sur le *Neurofeedback*. Les résultats de cette étude ne supportent pas l'utilisation du premier protocole comme traitement chez ces enfants [179]. Malgré les incertitudes sur le *Neurofeedback* et sa spécificité, l'*American Academy of Pediatrics* (plus de 60 000 membres) le recommande depuis novembre 2012 [179].

1.7.7 Méthylphénidate

L'utilisation des stimulants remonte au XIXe siècle avec la découverte des effets psychoactifs de la cocaïne. Au XXe siècle, suite à l'isolement de l'éphédrine à

partir d'une plante utilisée pour ses propriétés bronchodilatatrices, les premières amphétamines (la Benzédrine), de structure voisine de l'éphédrine, ont été synthétisées afin d'en réduire les coûts de production [149]. En 1937, le pédiatre Charles Bradley, pensait que les médicaments stimulants pouvaient soulager les maux de tête, conséquemment à un examen douloureux appelé pneumo-encéphalogramme pour préparer une intervention neurochirurgicale, chez des enfants atteints d'encéphalite. Ainsi, il a administré la Benzédrine chez 15 enfants et a remarqué un spectaculaire changement dans leur comportement avec une augmentation de la performance scolaire [180]. En outre une semaine avant la publication de l'article original de Bradley, une étude montrait que les performances dans les tests de QI étaient améliorées chez les patients sous amphétamines [181]. Ainsi, en plus des effets bronchodilatateurs, ce groupe de molécules possédait des effets psychostimulants, anorexigènes et euphorisants. En 1944, le MPH, analogue des amphétamines a été synthétisé pour la première fois puis commercialisé en 1955 aux Etats-Unis par le laboratoire Ciba-Geigy sous le nom de Ritalin[®]. Il était utilisé pour des états dépressifs, des psychoses associées à la dépression, des démences séniles ainsi que dans la narcolepsie ou dans le traitement de la fatigue chronique et léthargique [182]. Par la suite, il a été administré à partir des années 1960, pour lutter contre les symptômes provoqués par un surdosage de barbiturique puis dans le TDA/H [149].

Approximativement 70% des enfants répondent au MPH [167] et moins de 10% au placebo [183]. D'abord sous forme à libération immédiate, le MPH a une $T_{1/2}$ courte de l'ordre de deux ou trois heures, impliquant de fait de prendre deux à trois fois le médicament par jour, en moyenne toutes les quatre heures [184–186]. A cause de cette $T_{1/2}$ courte, le MPH a notamment une couverture inégale durant la journée. L'administration retardée de la dose suivante peut impliquer des concentrations sanguines du médicament trop basses pour avoir un effet sur les symptômes cibles qui, de fait, réapparaîtront. La dose suivante permettra d'augmenter les concentrations et les symptômes diminueront à nouveau causant un effet de montagne russe ou *roller coaster effect* [187]. En outre, à la fin de l'effet de la

médication en fin d'après midi, autour d'une même heure chaque jour, certains patients peuvent présenter des symptômes d'irritabilité, de grande agitation, dûs au fait que le médicament perd son effet trop rapidement. Ces patients expérimentent un effet rebond [188].

C'est ainsi que, dès le début des années 2000, pour éviter les prises répétées de MPH, de nouvelles formulations à libération prolongée de MPH ont été mises sur le marché dont le Concerta[®] ou le Biphentin[®]. L'intérêt de telles formulations est de permettre une seule administration par jour, le matin tout en reproduisant le profil PK des libérations immédiates BID ou TID. Néanmoins, d'un point de vue clinique, l'effet n'est pas toujours le même comparé aux formulations immédiates. En conséquence, les cliniciens ont commencé à prescrire une combinaison de formulations à libération prolongée et à libération immédiate (Ritalin[®]) afin de potentialiser l'effet du médicament dès le matin ou en fin de journée, notamment au moment des devoirs. D'ailleurs, pour 36,7% des patients inclus dans une étude récente, une dose plus faible de MPH libération prolongée (OROS-MPH) couplée à une dose de MPH à libération immédiate (IR-MPH) était préférable [189]. Néanmoins, il a été montré que pour 63,3% des patients, une dose standard d'OROS-MPH était suffisante et qu'une combinaison n'était pas nécessaire [189]. Des génériques du Ritalin[®] et du Concerta[®] ont aussi été mis sur le marché canadien tels que les formulations immédiate et prolongée du PMS-Méthylphénidate ou le Novo-Méthylphénidate ER-C.

Pharmacologie du méthylphénidate

Le MPH, dérivé des pipéridines, est un psychostimulant du système nerveux. Il possède deux centres chiraux, pour un total de quatre énantiomères comprenant des formes dextrogyres (thréo) et lévogyres (érythro) comme indiqués dans la figure 1.16.

Seuls les 2 dérivés threo, l- et d-threométhylphénidate sont retrouvés dans les préparations du MPH [149]. Néanmoins, seul le dérivé d-threo-méthylphénidate, semble posséder l'activité pharmacologique comme le démontre une étude réalisée chez le rat [149, 191]. En effet, une augmentation de 650% du niveau de dopamine extracellulaire a été observée avec le dérivé dextrogyre, tandis que le dérivé lévogyre

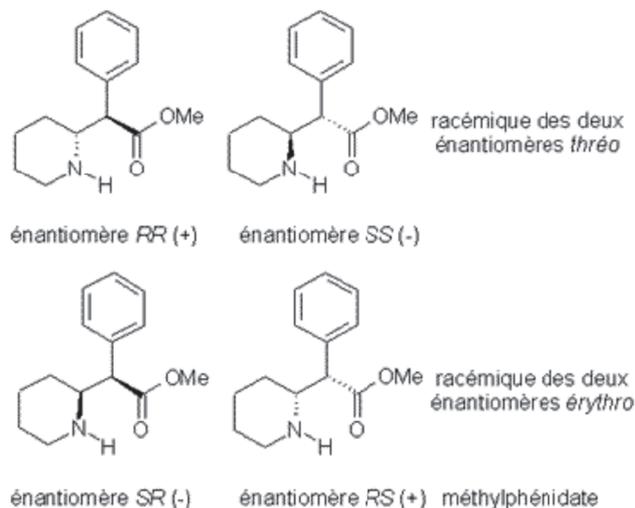


Figure 1.16 – Structure des quatre énantiomères du MPH. D’après [190]

administré seul n’avait aucun effet sur la concentration de dopamine. L’énantiomère dextrogyre est aussi commercialisé sous le nom de Focalin[®] (dexméthylphénidate) et permet une réduction des doses de moitié par rapport au MPH racémique [149, 192, 193].

Après administration orale, le MPH est rapidement absorbé en quasi totalité. Suite au premier passage hépatique, sa biodisponibilité n’est plus que d’environ 30% de la dose administrée avec de grandes variabilités individuelles (11% à 53%) [194]. Le temps pour atteindre la concentration maximale est compris entre 1 et 3 heures [170]. En outre, la prise concomitante de nourriture accélère l’absorption mais n’a pas d’effet observé significatif sur la quantité de produit résorbée [194]. La distribution est rapide avec un C_{\max} évalué entre 5 et 15 minutes, après une injection intraveineuse contre un peu plus de 2 heures pour une administration orale [170]. La liaison aux protéines plasmatiques a été estimée à 15% environ [195]. De plus, la concentration plasmatique du d-MPH est plus élevée que celle du l-MPH [196]. La voie métabolique du MPH produit majoritairement l’acide ritalinique (figure 1.17), pharmacologiquement inactif qui est éliminé dans les urines [197, 198]. 50% et 90% de la dose de MPH est excrétée, principalement sous forme de métabolites, dans l’urine en 8 et 48 heures, respectivement tandis que l’élimination fécale compte

pour 1,5% à 3,3% en 24 et 48 heures, respectivement [170, 199].

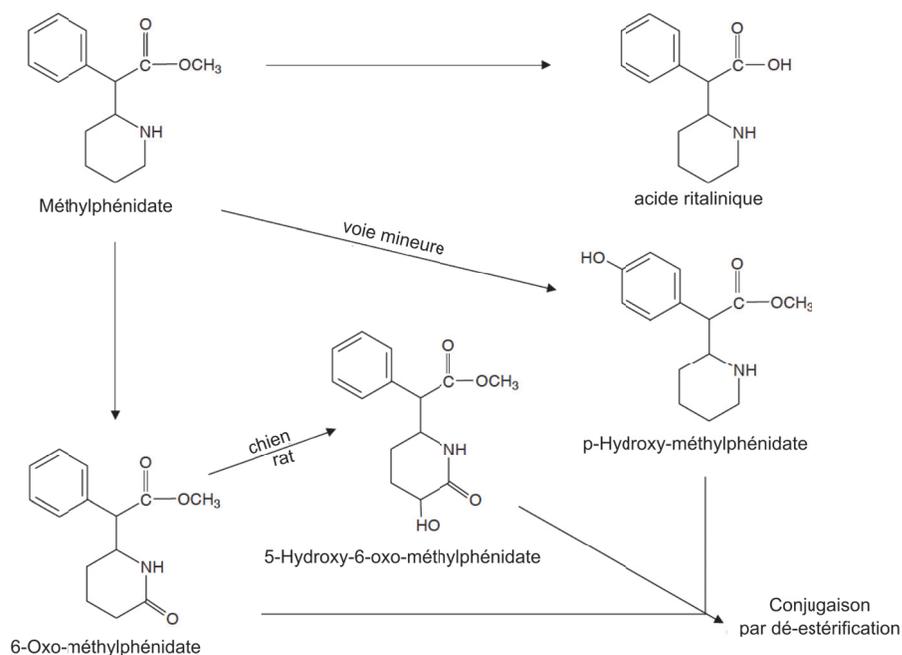


Figure 1.17 – Métabolisme du MPH. Adapté de [170]

La demi-vie d'élimination du MPH racémique a été estimée entre 2 et 3 heures que ce soit chez les enfants ou les adultes dans de nombreuses études à l'exception de celle de Shader *et al* où la $T_{1/2}$ chez les enfants était estimée à 4 heures et demie [170, 200].

De plus, Gualtieri *et al* ont conclu que la PK du MPH était similaire chez les enfants et adultes bien que le nombre de sujets soit faible (8 et 11 pour les adultes et les enfants, respectivement) [201]. De même, la disposition du MPH est similaire chez les adultes et les enfants et cela reste vrai pour les différentes formulations [170, 186]. En outre, la PK est corrélée avec l'efficacité du MPH (PD) [202–204].

Mécanisme d'action du méthylphénidate

Les psychostimulants permettent d'améliorer les symptômes du TDA/H à tra-

vers leurs actions sur les neurones du système catécholaminergique, la dopamine et la noradrédraline, qui sont connues pour influencer nombre de fonctions cognitives et motrices.

De plus, des études d'IRM fonctionnelle montrent que le MPH, par l'augmentation de la dopamine dans la fente synaptique, normaliserait l'activité du striatum et du cortex cérébral, impliquées dans le contrôle de la motricité et du comportement [205]. Ainsi, le MPH inhiberait la recapture de la noradrédraline et de la dopamine dans le striatum, mais aussi dans le cortex préfrontal et la région limbique [206]. Toutefois, le mécanisme d'action complet du MPH n'est pas encore totalement élucidé.

Au niveau des neurones, le transport de la dopamine est pris en charge par les vésicules VMAT2 (*vesicular monoamine transporter 2*). Sa libération peut se réaliser de deux manières différentes : soit par une libération pulsatile résultant d'un stimulus nerveux ou soit par une libération continue durant l'intervalle entre 2 stimuli.

Le MPH, à des doses thérapeutiques, bloque de manière allostérique, 60% à 70% de l'activité du transporteur de la dopamine (DAT) et 70 à 80% du transporteur de la noradrédraline (NET) conduisant ainsi à une diminution de la recapture des deux neurotransmetteurs et donc à une augmentation de leur concentration dans la fente synaptique, alors que le TDA/H se caractérise par un hypofonctionnement des voies dopaminergiques [206–208]. Les concentrations plasmatiques de dopamine correspondant à ce taux (60% à 70%) seraient comprises entre 15 et 25 ng/mL [209]. La dose estimée, nécessaire pour bloquer 50% des transporteurs DAT, est de 0.25 mg/kg, correspondant à une concentration plasmatique de 6 ng/mL, ce qui est largement inférieur aux doses thérapeutiques utilisées de façon standard dans le traitement du TDA/H (1mg/kg) [209–212]. En outre, une corrélation forte existe entre la concentration maximale et l'occupation des DAT [209, 213].

Au niveau du striatum, l'accumulation de dopamine dans la fente synaptique suite au blocage de DAT, entraînerait une activation des autorécepteurs D2 présynaptiques, qui à leur tour impliquerait une diminution de la synthèse de dopamine

et de sa libération lors d'un stimulus ultérieur [214]. Cette désinhibition des autorécepteurs pré-synaptiques D2, suivi d'un rétrocontrôle négatif de la libération de la dopamine, permettrait une réduction de l'activité des récepteurs postsynaptiques D1 et D2 et donc de l'hyperactivité en améliorant ainsi le contrôle psychomoteur. La dopamine ainsi libérée et accumulée dans la fente synaptique diminuerait d'autant le bruit de fond, ce qui amplifierait la transmission du signal au niveau neuronal pour une meilleure qualité du signal [215]. Autrement dit, ce serait la différence de concentration dopaminergique extracellulaire entre les moments où la cellule est à son niveau basal et où elle subit un influx nerveux, qui aurait une influence sur l'activité psychomotrice. En conséquence, une moindre augmentation de dopamine dans la fente synaptique suite à un stimulus provoquerait une plus faible activation des récepteurs post-synaptiques D1 et D2, pour un contrôle psychomoteur plus précis. Ces hypothèses sont résumées dans la figure 1.18.

Le schéma de gauche de la figure 1.18 montre des niveaux de dopamine relativement faibles avec des niveaux plus élevés de DAT. En outre les récepteurs présynaptiques D2 sont inactifs. A droite, après traitement au MPH, une augmentation de la dopamine extracellulaire, secondaire à un blocage des DAT et une désinhibition des autorécepteurs D2 vont induire à leur tour une augmentation de la densité des VMAT2 [213, 217, 218].

Ces observations permettent de postuler que l'activité du MPH augmenterait la concentration de dopamine extracellulaire *via* plusieurs mécanismes, incluant le blocage de DAT, la désinhibition des auto-récepteurs présynaptiques D2 et l'activation des récepteurs postsynaptiques dopaminergiques D1 et D2. Le résultat observé est une amplification du signal dopaminergique au niveau du striatum avec une réduction de la décharge parasite ce qui impliquerait un meilleur contrôle de l'activité motrice et qui se traduirait cliniquement par une amélioration du déficit attentionnel et cognitif [213].

Le blocage du transporteur DAT est le mécanisme principal de l'action du MPH dans le traitement du TDA/H. Les quantités de DAT varient en fonction des sujets présentant ou non un TDA/H. Chez les sujets sains. La quantité de DAT la

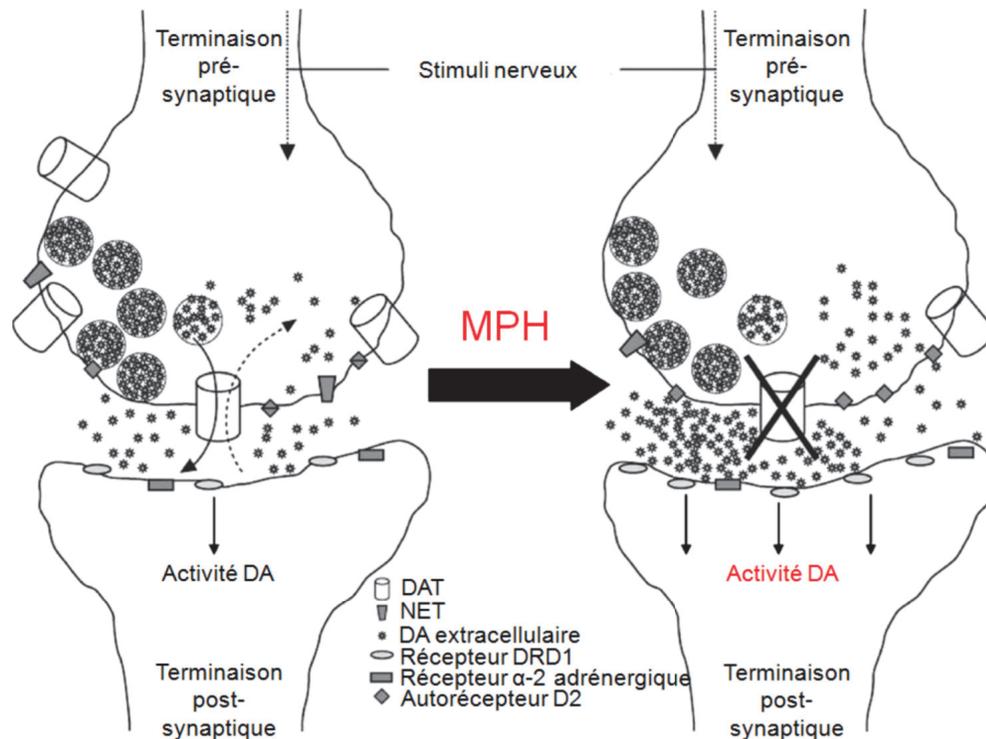


Figure 1.18 – Schéma du modèle d'action du MPH sur le système dopaminergique. A gauche, une synapse entre deux neurones chez un enfant présentant un TDA/H avant le traitement au MPH. A droite, la même synapse après traitement (De [216]).

plus importante se situe au niveau du striatum (noyau caudé et putamen), tandis qu'il y en a très peu au niveau du cortex cérébral, et notamment dans le cortex pré-frontal [219]. Chez les sujets présentant un TDA/H, au niveau du striatum, certaines études montrent qu'il y aurait quantitativement plus de transporteurs DAT que chez des sujets sains. Ceci pourrait contribuer à expliquer l'hypofonctionnement des voies dopaminergiques [219]. Néanmoins, d'autres études montrent une diminution de la quantité disponible de DAT chez les patients avec TDA/H au niveau du noyau caudé [220–222]. En conséquence, l'impact complet du DAT sur le TDA/H doit être encore élucidé en utilisant des essais contrôlés randomisés [222].

1.7.8 Processus de sélection de la dose optimale

L'utilisation des stimulants requiert la prise en compte des traitements antérieurs reçus par le patient présentant un TDA/H. En outre, un ordre prédéfini de stimulants, tout en respectant les doses minimales et maximales recommandées par les agences réglementaires, est testé afin d'en sélectionner un, à travers un processus de *titration*. Ce dernier évalue leurs effets sur les symptômes cibles du TDA/H, en tenant compte des effets secondaires [167].

La documentation sur les traitements antérieurs concernant les psychotropes ou des médicaments psychosociaux doit être réalisée avant d'initier le traitement avec les stimulants. Les informations telles que le nom des médicaments, leur posologie, leurs effets thérapeutiques et secondaires tout comme l'estimation de l'observance du patient, devraient être rapportées. De plus, la mesure de la pression sanguine de base tout comme le poids, la taille, doivent être renseignés lors d'un examen chez le praticien pour mettre en évidence si le patient souffre d'hypertension ou d'arythmie cardiaque. En effet, une augmentation de la pression diastolique de plus de 10 mm Hg a été observée sur 7 des 23 enfants lors de l'utilisation du MPH [223]. Ainsi, les enfants devraient avoir un examen chaque année pour contrôler leur pression sanguine tandis que les adultes devraient avoir un suivi tous les trois mois [167].

Parmi les stimulants disponibles, il est recommandé de commencer par le MPH, les amphétamines (AMP) ou dextroamphétamine (DEX) suivant la préférence des cliniciens et des patients. Néanmoins, en moyenne, les effets secondaires sur l'appétit et le sommeil sont plus importants avec l'AMP et le DEX [167]. En utilisant la dose recommandée de départ pour chaque stimulant qui est de 5 mg pour le MPH ou 2.5 mg for DEX/AMP, une phase de titration est mise en place de façon à obtenir la dose maximale totale journalière. Cette dernière ne peut pas dépasser 60 mg et 40 mg par jour pour le MPH et les amphétamines, respectivement selon "The Physician's Desk Reference" [184]. En outre les enfants d'un poids de moins de 25 kg ne devraient pas recevoir des doses uniques de plus de 15 mg ou 10 mg pour le MPH et les amphétamines/DEX, respectivement. De plus, à cause de leur durée

d'action rapide, deux ou trois prises par jour sont nécessaires pour les formulations à libération immédiate.

Au cours du processus de *titration*, après la dose initiale recommandée, si les symptômes ne sont pas contrôlés, les doses généralement sont augmentées hebdomadairement, de 5 à 10 mg pour le MPH ou de 2.5 à 5 mg pour les amphétamines/DEX jusqu'à disparition des symptômes. Alternativement à ce processus, les cliniciens peuvent préférer un essai de *titration* à dose fixe, similaire aux doses préconisées par l'étude MTA, dans laquelle différentes combinaisons de doses sont testés hebdomadairement [167]. L'avantage de cette alternative est de permettre au patient de tester une dose plus forte qui lui permettrait d'avoir une amélioration additionnelle de sa symptomatologie [167]. L'équipe clinique du CHEO (Centre Hospitalier pour enfant de l'Est de l'Ontario) d'Ottawa utilise cette dernière approche pour sélectionner la meilleure dose journalière. Les différentes combinaisons testées sont les suivantes en plus d'une dose placebo :

Tableau 1.IV – Combinaisons de doses utilisées pendant la phase de *titration* au CHEO.

dose faible (mg)	5, 5, 5	
dose moyenne (mg)	10, 10, 5	Poids de moins de 25 kg
	10, 10, 10	
dose forte (mg)	15, 15, 5	Poids de moins de 25 kg
	15, 15, 15	Poids de moins de 40 kg
	20, 20, 20	

Avec l'autorisation de l'équipe du CHEO

A la fin de cette phase de *titration*, les parents et les cliniciens se rencontrent pour définir la dose permettant d'obtenir le meilleur effet. Cette évaluation des régimes d'administration se fait en utilisant des questionnaires portant sur les symptômes clés, remplis par les parents et enseignants chaque semaine durant l'essai. Cette phase de *titration*, suivant la méthode utilisée, varie entre 2 à 4 semaines.

De plus, les effets secondaires qui sont spécifiques et connus tels que les insomnies, l'anorexie, les maux de tête, les tics ou la perte de poids doivent être

systématiquement évalués. D’ailleurs la mesure du poids des patients à chaque visite permet d’avoir une mesure objective de la perte d’appétit. Une fois l’essai de *titration* terminé, et lorsque le patient est dans une phase de maintenance, le suivi du patient doit avoir lieu au moins chaque mois tant que ses symptômes ne sont pas stabilisés. Des rendez-vous plus fréquents doivent être mis en place si des effets secondaires apparaissent ou des problèmes d’observance dans la prise de ces stimulants à libération immédiate sont rencontrés. Le MPH est généralement considéré comme le médicament de choix en première ligne. En conséquence, la thérapie est fréquemment initiée avec des stimulants à libération immédiate pour trouver la dose optimale. Néanmoins, les nouvelles formulations peuvent être utilisées par la suite en tenant compte de la réalité clinique du patient [224]. Le tableau 1.V de conversion des doses permet de passer d’une formulation immédiate à une formulation à libération prolongée [225] :

Tableau 1.V – Tableau simplifié pour la conversion des doses vers le Concerta®

Dose MPH IR	Dose MPH OROS (Concerta®)
5 mg BID/TID	18 mg DIE
10 mg BID/TID	10 mg DIE
15 mg BID/TID	54 mg DIE

Ce passage vers le Concerta® se fait en général très bien puisque il a été estimé que pour 74.2% des patients, aucun ajustement de la dose n’est nécessaire [225]. L’utilisation de ces nouvelles formulations permet ainsi d’élargir la gamme des options thérapeutiques disponibles pour les médecins et devrait en théorie, faciliter une plus grande souplesse dans les prescriptions [224].

Bien que la méthodologie portant sur l’optimisation de la posologie du MPH occupe une grande part de cette dissertation, il n’en demeure pas moins que la méthodologie a été initialement développée et utilisée pour optimiser la posologie de la carbamazépine (CBZ), un médicament utilisé dans le traitement de l’épilepsie, en gériatrie, même si cette molécule peut avoir des effets positifs sur les enfants atteints de TDA/H.

1.8 Suivi Thérapeutique Pharmacologique pour la carbamazépine, en gériatrie

1.8.1 Aspects cliniques de l'épilepsie

La prévalence dans les pays développés est d'environ 130 cas pour 100 000 personnes années [226]. Cette incidence de l'épilepsie augmente chez les sujets âgés de plus de 60 ans [227]. L'épilepsie est considérée comme le troisième désordre neurologique le plus fréquent, après les AVCs (accident vasculaire cérébral) et la démence en 1991 [228]. Les populations gériatriques ne présentent pas nécessairement les caractéristiques typiques des crises partielles complexes mais peuvent présenter des syncopes, des épisodes de confusion, une altération de l'état mental ou des trous de mémoire.

Dans cette population gériatrique, une étiologie symptomatique (structurale) est souvent identifiée. Les causes habituelles incluent les maladies vasculo-cérébraux, dégénératives (Alzheimer), ou les tumeurs malignes [226]. Dans l'étude sur les anciens combattants épileptiques des U.S. seulement 25% ont des causes inconnues et la cause la plus fréquente est l'infarctus cérébral (34%) [229]. Contrairement au reste de la population, les accidents vasculo-cérébraux (23%) et les maladies neurodégénératives sont les causes les plus souvent identifiées dans plus de la moitié des patients de 65 ans ou plus [226].

Entre 28% et 55% de la population gériatrique admise dans les unités hospitalières ont une étiologie non épileptique et entre le quart et la moitié de ces patients sont traités avec des médicaments antiépileptiques spécifiques pour ces événements non épileptiques [230, 231]. En plus de ces événements psychogéniques non épileptiques, des événements physiologiques ont aussi été identifiés tels que les syncopes, la cataplexie, les attaques ischémiques passagères ou les désordres métaboliques (hyper- ou hypoglycémie), comme causes possibles [226].

1.8.2 La carbamazépine

La carbamazépine (CBZ) est utilisée, en première ligne, chez les personnes âgées épileptiques et a été aussi introduite dans le traitement de la névralgie du nerf trijumeau [232–236]. Les personnes âgées sous CBZ sont considérées comme très stables, si bien qu’il n’est pas nécessaire de leur prescrire un autre médicament anti-épileptique. Cependant, la PK de la CBZ est complexe avec une grande variabilité dans l’absorption, une grande liaison aux protéines, une induction enzymatique qui peut être différente entre les personnes âgées et les populations plus jeunes. En outre, la CBZ présente un index thérapeutique étroit [237].

Les changements physiologiques avec l’âge peuvent affecter la PK de la CBZ, notamment au niveau de son métabolisme puisqu’elle est largement métabolisée par l’isoenzyme 3A4 (CYP3A4) du cytochrome P450 et que ce dernier montre une diminution de son activité avec l’âge [238]. En outre, l’effet d’induction est moins sensible chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes [239, 240]. Lors de comparaison du TDM entre les populations âgées et plus jeunes, il a été mis en évidence que les premières avaient besoin d’une dose moindre par rapport aux dernières [241, 242]. En outre, la zone thérapeutique de 4 à 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ est souvent inappropriée pour cette population gériatrique puisque ces patients peuvent expérimenter, pour diverses raisons, une toxicité à l’intérieur de la moitié supérieure de cette zone thérapeutique [243]. En conséquence, la dose de CBZ sélectionnée pour initier la thérapie est sujette à interprétation [237].

1.9 Objectifs de la thèse

Comme mentionné dans la préface, cette dissertation de thèse repose sur le développement d’une approche d’adaptation posologique afin de sélectionner un schéma posologique optimisé pour une population, un groupe ou un patient donné tout en ayant recours à un minimum de techniques invasives, dans le cadre ou non d’un suivi thérapeutique pharmacologique. Comme énoncé en introduction, de nombreuses approches ont été développées au cours des six dernières décennies

touchant différents aspects de l'adaptation posologique. La méthode développée dans cette thèse propose d'unifier certains de ces aspects. Le souci de répondre aux besoins des patients, bien qu'étant notre priorité première, ne doit pas occulter le désir de répondre aux questions méthodologiques soulevées, afin de convaincre cliniciens et chercheurs du bien fondé de l'approche mise au point dans la présente thèse.

Dans la première partie de cette dissertation (chapitre 2), le fondement théorique et mathématique de la méthodologie d'adaptation posologique est décrit. La carbamazépine dans le cadre de l'épilepsie chez des populations gériatriques a retenu notre attention dans la recherche *a priori* d'un meilleur régime d'administration en fonction de la dose et du temps d'administration pour une dose journalière totale donnée.

Dans une seconde partie (chapitre 3), suite à une collaboration étroite avec le Dr. P. Robaey, psychiatre au Centre Hospitalier pour enfants de l'Est de l'Ontario, la méthodologie a été adaptée pour la sélection d'un régime d'administration optimisé du MPH à libération immédiate dans le cadre du traitement du TDA/H, en évaluant la performance associée à la posologie. Un nouveau concept (appelé *therapeutic box*) a été proposé afin de sélectionner une dose journalière totale optimisée et son fractionnement de manière *a priori* pour un groupe de patients, en tenant compte d'une zone thérapeutique pour une période de temps donnée, correspondant aux besoins spécifiques des patients. En outre, une réalisation concrète d'une application web d'aide à la décision clinique est mise en place. En collaboration avec une compagnie pharmaceutique, cette application a servi de prémices à un développement sous forme mobile.

Dans une troisième partie (chapitre 4), une approche Bayésienne *a posteriori* a été intégrée dans l'approche développée d'adaptation posologique. Le régime d'administration sélectionné *a priori* (ou régime de référence) dans le chapitre 3 est ainsi comparé aux régimes d'administration optimisés au niveau individuel. En se fondant sur les valeurs des paramètres PK, cette comparaison permet d'identifier les patients nécessitant une individualisation du régime d'administration. Dans le

but de recourir le moins possible à des techniques invasives comme les prélèvements sanguins, une stratégie d'optimisation des temps de prélèvement a été développée afin d'estimer le plus précisément possible des paramètres PK individuels. Finalement, une alternative aux méthodes de sélection de la dose optimale du MPH durant la phase de titration est proposée.

Dans une avant dernière partie (chapitre 5), l'aspect translationnel de notre recherche par le développement d'une application mobile, allant de sa conception à sa commercialisation, est discuté de manière à identifier les composantes et les compétences nécessaires à un tel projet. En outre, l'application mobile est étendue aux formulations à libération prolongée du MPH, pour ainsi permettre la combinaison des différentes formulations.

Finalement, les conclusions et les perspectives futures de la méthodologie développée sont discutées dans le chapitre 6.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Mould DR, D'Haens G, Upton RN. Clinical Decision Support Tools : The Evolution of a Revolution. Clin Pharmacol Ther [En ligne]. 2016 Apr [Cité le 20 mai 2016] ;99(4) :405-418. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.334>.
- [2] Haute Autorité de Santé (FR). Sécurisation et autoévaluation de l'administration des médicaments [En ligne]. Saint-Denis (FR) ; Haute Autorité de Santé ; 2001 [Cité le 28 mars 2016]. Disponible : <http://www.hassante.fr/guide/SITE/5B.htm>.
- [3] Chalret du Rieu Q. Apport de la modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) dans l'analyse des effets thrombopéniants des médicaments anticancéreux [thèse]. Université de Toulouse 3 Paul Sabatier (FR) ; 2014.
- [4] Dixon WJ, Mood AM. A method for obtaining and analysing sensitivity data. Journal of the American Statistical Association. 1948 ;43 :109-126.
- [5] Storer BE. Design and analysis of phase I clinical trials. Biometrics. 1989 Sep ;45(3) :925-937.
- [6] Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. J Natl Cancer Inst [En ligne]. 2009 May [Cité le 25 mars 2016] ;101(10) :708-720. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djp079>.
- [7] Wallin JE. Dose Adaptation Based on Pharmacometric Models [thèse]. Uppsala Universitet (SE) ; 2009.
- [8] Boroujerdi M, rédacteur. Pharmacokinetics and Toxicokinetics. Boca Raton, Taylor and Francis Group : CRC Press ; 2015.

- [9] Dhillon S, Gill K. Basic Pharmacokinetics. Dans : Dhillon S et Kostrzewski AJ, rédacteurs. *Clinical Pharmacokinetics*. Londres : Pharmaceutical Press ; 2006. p.1-44.
- [10] Hedaya MA. Basic Pharmacokinetics. 2nd ed. Taylor and Francis Group, editors. CRC Press ; 2012.
- [11] Comets E. Etude de la réponse aux médicaments par la modélisation des relations dose-concentration-effet. Université Paris-Diderot- Paris VII ; 2010. <tel- 00482970>
- [12] Harter JG, Peck CC. Chronobiology. Suggestions for integrating it into drug development. *Ann N Y Acad Sci*. 1991 ;618 :563-571.
- [13] Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P, Pitterle M, Bockbrader HN. Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. *Epilepsy Res*. 2000 Jul ;40(2-3) :123-7.
- [14] Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Aug ;46(2) :95-99.
- [15] Patillon B. Différenciation génétique des populations humaines pour les gènes de la réponse aux médicaments [thèse]. Université Paris Sud - Paris X (FR) ; 2014.
- [16] Salari K, Watkins H, Ashley EA. Personalized medicine : hope or hype ? *Eur Heart J* [En ligne]. 2012 Jul [Cité le 25 mars 2016] ; 33(13) :1564-1570. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs112>.
- [17] Boffito M, Back DJ, Hoggard PG, Caci A, Bonora S, Raiteri R, et al. Intraindividual variability in lopinavir plasma trough concentrations supports therapeutic drug monitoring. *AIDS*. 2003 May ;17(7) :1107-8.

- [18] Heinemann L, Klappoth W, Rave K, Hompesch B, Linkeschowa R, Heise T. Intra-individual variability of the metabolic effect of inhaled insulin together with an absorption enhancer. *Diabetes Care*. 2000 Sep ;23(9) :1343-7.
- [19] Lin JH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability : a daunting challenge in drug therapy. *Curr Drug Metab*. 2007 Feb ;8(2) :109-136.
- [20] Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med*. 2001 May ;7(5) :201-204.
- [21] Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995 Jul ;274(1) :29-34.
- [22] Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997 ;277(4) :301-306.
- [23] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr ;279(15) :1200-1205.
- [24] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital : prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* [En ligne]. 2004 Jul [Cité le 25 mars 2016] ;329 :15-19. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>.
- [25] Phillips AL, Nigro O, Macolino KA, Scarborough KC, Doecke CJ, Angley MT, et al. Hospital admissions caused by adverse drug events : an Australian prospective study. *Aust Health Rev* [En ligne]. 2014 Feb [Cité le 26 mars 2016] ;38(1) :51-57. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1071/AH12027>.
- [26] Duran-Frigola M, Aloy P. Analysis of chemical and biological features yields mechanistic insights into drug side effects. *Chem Biol* [En ligne]. 2013 Apr

- [Cité le 26 mars 2016];20(4) :594-603. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.03.017>.
- [27] Waring MJ, Arrowsmith J, Leach AR, Leeson PD, Mandrell S, Owen RM, Parraudeau G, Pennie WD, Pickett SD, Wang J, Wallace O, Weir A. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 Jun [Cité le 22 octobre 2016];14(7) :475-486. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4609>.
- [28] Dimasi JA. Risks in new drug development : approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 May;69(5) :297-307.
- [29] Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions : current concepts. *Pharmacol Rev* [En ligne]. 2013 Apr [Cité le 26 mars 2016];65(2) :779-808. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1124/pr.113.007450>.79
- [30] Bowes J, Brown AJ, Hamon J, Jarolimek W, Sridhar A, Waldron G, et al. Reducing safety-related drug attrition : the use of in vitro pharmacological profiling. *Nat Rev Drug Discov* [En ligne]. 2012 Dec [Cité le 26 mars 2016];11(12) :909-922. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3845>.
- [31] Canal P, Gamelin E, Vassal G, Robert J. Benefits of pharmacological knowledge in the design and monitoring of cancer chemotherapy. *Pathol Oncol Res*. 1998 [Cité le 26 mars 2016];4(3) :171-8.
- [32] Derendorf H, Meibohm B. Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships : concepts and perspectives. *Pharm Res*. 1999 Feb;16(2) :176-185.
- [33] Gabrielsson J, Weiner D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic Data Analysis : Concepts and Applications. 4th ed. Stockholm : Swedish Pharmaceutical Press ; 2007.

- [34] Santé Canada. Guidance Document : Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies [En ligne]. Ottawa (ON) : Santé Canada; 2012 [Cité le 4 avril 2016]. Disponible : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/altformats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/\\$bio/\\$gd\\$_cbs\\$_ebc\\$_ld-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/altformats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/$bio/$gd$_cbs$_ebc$_ld-eng.pdf).
- [35] Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. 2e éd. New York : Marcel Dekker; 1982.
- [36] Wagner JG. Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. Hamilton : Drug Intelligence Publications; 1975.
- [37] Fenneteau F. Prédiction des impacts pharmacocinétiques des interactions médicamenteuses impliquant les CYP3A et les glycoprotéines-P : Développement de modèles physiologiques et analyse de sensibilité [thèse]. Université de Montréal (CA); 2009.
- [38] Teorell T. Kinetics of distribution of substances administered to the body, I : The extravascular modes of administration. Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie. 1937;57 :205-225.
- [39] Nestorov IA, Aarons LJ, Arundel PA, Rowland M. Lumping of whole-body physiologically based pharmacokinetic models. J Pharmacokinetic Biopharm. 1998 Feb;26(1) :21-46.
- [40] Krauss M, Tappe K, Schuppert A, Kuepfer L, Goerlitz L. Bayesian Population Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Approach for a Physiologically Realistic Characterization of Interindividual Variability in Clinically Relevant Populations. PLoS One [En ligne]. 2015 [Cité le 28 mars 2016];10(10) :e0139423. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0139423>.
- [41] Björkman S. Prediction of drug disposition in infants and children by means of

- physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling : theophylline and midazolam as model drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Jun ;59(6) :691-704.
- [42] Willmann S, Höhn K, Edginton A, Sevestre M, Solodenko J, Weiss W, et al. Development of a physiology-based whole-body population model for assessing the influence of individual variability on the pharmacokinetics of drugs. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007 Jun ;34(3) :401-31.
- [43] Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res*. 1972 Oct ;5(5) :411-459.
- [44] Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1977 Oct ;5(5) :445-479.
- [45] Van Peer A. Variability and impact on design of bioequivalence studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [En ligne]. 2010 Mar [Cité le 28 mars 2016] ;106(3) :146-153. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00485.x>.
- [46] Davidian M, Giltinan DM. *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*. 1e éd. Boca Raton : Chapman and Hall/CRC press ; 1995.
- [47] Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics II : estimation methods. *Ann Pharmacother* [En ligne]. 2004 Nov [Cité le 28 mars 2016] ;38(11) :1907-1915. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1E259>.
- [48] Karlsson MO, Beal SL, Sheiner LB. Three new residual error models for population PK/PD analyses. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1995 Dec ;23(6) :651-672.
- [49] Simon N. *Pharmacocinétique de population : Introduction à Nonmem*. Marseille : SOLAL ; 2006.

- [50] Pastor M. Modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique par une approche de population de l'effet du G-CSF chez des patients traités avec du carboplatine [thèse]. Université de Toulouse (FR); 2013.
- [51] Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population pharmacokinetics. Theory and clinical application. *Clin Pharmacokinet* [En ligne]. 1986 [Cité le 28 mars 2016];11(5) :387-401. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-198611050-00004>.
- [52] Food and Drug Administration (US). Guidance for Industry : population pharmacokinetics [En ligne]. Rockville (MD) : Food and Drug Administration ; 1999 [cité le 20 juillet 2006]. Disponible : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM072137.pdf>.
- [53] Kerguelen S, Guder F. Approche bayésienne de l'adaptation de posologie. *Revue Francaise des Laboratoires*. 1998 ;304 :93-97.
- [54] Rousseau A, Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs. *Fundam Clin Pharmacol*. 2002 Aug ;16(4) :253-262.
- [55] Aarons L, Karlsson MO, Mentré F, Rombout F, Steimer JL, van Peer A, et al. Role of modelling and simulation in Phase I drug development. *Eur J Pharm Sci*. 2001 May ;13(2) :115-122.
- [56] Jamei M, Dickinson GL, Rostami-Hodjegan A. A framework for assessing inter-individual variability in pharmacokinetics using virtual human populations and integrating general knowledge of physical chemistry, biology, anatomy, physiology and genetics : A tale of 'bottom-up' vs 'top-down' recognition of covariates. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009 ;24(1) :53-75.
- [57] Sorger PK, Allerheiligen SRB, Abernethy DR, Altman RB, Brouwer KLR, Califano A, et al. Quantitative and Systems Pharmacology in the Post-genomic era : New Approaches to Discovering Drugs and Understanding Therapeutic

Mechanisms. An NIH white paper by the QSP Workshop Group. Bethesda, Maryland, USA, : National Institutes of Health of the United States of America ; 2011.

- [58] Food and Drug Administration (US). Critical Path Initiatives white paper : innovation or stagnation? Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. Silver Spring (MD); mars 2004. Disponible : <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM113411.pdf>.
- [59] Bhattaram VA, Booth BP, Ramchandani RP, Beasley BN, Wang Y, Tandon V, et al. Impact of pharmacometrics on drug approval and labeling decisions : a survey of 42 new drug applications. *AAPS J* [En ligne]. 2005 [Cité le 30 mars 2016];7(3) :E503-E512. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1208/aapsj070351>.
- [60] Powell JR, Gobburu JVS. Pharmacometrics at FDA : evolution and impact on decisions. *Clin Pharmacol Ther* [En ligne]. 2007 Jul [Cité le 30 mars 2016];82(1) :97-102. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100234>.
- [61] Lalonde RL, Kowalski KG, Hutmacher MM, Ewy W, Nichols DJ, Milligan PA, et al. Model-based drug development. *Clin Pharmacol Ther* [En ligne]. 2007 Jul [Cité le 30 mars 2016];82(1) :21-32. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100235>.
- [62] Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin Pharmacol Ther* [En ligne]. 1997 Mar [Cité le 30 mars 2016];61(3) :275-291. Disponible : [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236\(97\)90160-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90160-0).
- [63] Karlsson MO, Anehall T, Friberg LE, Henningsson A, Kloft C, Sandström M, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in oncological drug

- development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [En ligne]. 2005 Mar [Cité le 30 mars 2016];96(3) :206-211. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto960310.x>.
- [64] Hamberg AK, Dahl ML, Barban M, Scordo MG, Wadelius M, Pengo V, et al. A PK-PD model for predicting the impact of age, CYP2C9, and VKORC1 genotype on individualization of warfarin therapy. *Clin Pharmacol Ther* [En ligne]. 2007 Apr [Cité le 30 mars 2016];81(4) :529-538. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100084>.
- [65] Wallin JE, Friberg LE, Fasth A, Staats CE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients : new initial dosage suggestions and a model-based dosage adjustment tool. *Ther Drug Monit* [En ligne]. 2009 Aug [Cité le 2 avril 2016];31(4) :457-466. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181aab02b>.
- [66] Vong C. Model-Based Optimization of Clinical Trial Designs [thèse]. Uppsala Universitet (SE); 2014.
- [67] Patterson SD. Experiences with learning and confirming in drug and biological development. *Clin Pharmacol Ther* [En ligne]. 2010 Aug [Cité le 3 avril 2016];88(2) :161-163. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2010.50>.
- [68] Aronson JK. Monitoring therapy. *Br J Clin Pharmacol* [En ligne]. 2005 Sep [Cité le 4 avril 2016];60(3) :229-230. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02490.x>.
- [69] Fisch C, Knoebel SB. Digitalis cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 1985 May;5(5 Suppl A) :91A-98A.
- [70] Noack CH, Trautner EM. The lithium treatment of maniacal psychosis. *Med J Aust*. 1951 Aug;2(7) :219-222.

- [71] Brodie BB, Reid WD. The value of determining the plasma concentration of drugs in animals and man. Dans : La Du BN, Mandel HG, Way EL rédacteurs. *Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition*. Baltimore : Williams and Wilkins Co; 1971. p.328-39.
- [72] Evenson MA. Developments in therapeutic drug monitoring and alkaloid analysis. *Fed Proc*. 1975 Nov ;34(12) :2131-2133.
- [73] Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 ;52 Suppl 1 :35S-43S.
- [74] Campbell TJ, Williams KM. Therapeutic drug monitoring : antiarrhythmic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 ;52 Suppl 1 :21S-34S.
- [75] Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring-antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 ;52 Suppl 1 :11S-20S.
- [76] Leader WG, Chandler MH, Castiglia M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinet* [En ligne]. 1995 Apr [Cité le 4 avril 2016];28(4) :327-342. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199528040-00005>.
- [77] Johnston A, Holt DW. Immunosuppressant drugs-the role of therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 ;52 Suppl 1 :61S-73S.
- [78] Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 ;52 Suppl 1 :45S-54S.
- [79] Aronson JK, Hardman M, Reynolds DJ. ABC of monitoring drug therapy. Theophylline. *BMJ*. 1992 Nov ;305(6865) :1355-1358.
- [80] Crom WR, Evans WE. Methotrexate. Dans : Evans W, Schentag J, Jusko WJ, rédacteurs. *Applied pharmacokinetics : principles of therapeutic drug monitoring*. 3e éd. Vancouver (WA) : Applied Therapeutics, Inc.; 1992. p. 29-1-29-42.

- [81] de Jonge ME, Huitema ADR, Schellens JHM, Rodenhuis S, Beijnen JH. Individualised cancer chemotherapy : strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation : a review. *Clin Pharmacokinet* [En ligne]. 2005 [Cité le 4 avril 2016];44(2) :147-173. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200544020-00002>.
- [82] Holford NHG, Buclin T. *Ther Drug Monit* [En ligne]. 2012 Oct [cité le 4 avril 2016];34(5) :565-568. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0b013e31826aabc3>.
- [83] Diaz FJ, Rivera TE, Josiassen RC, de Leon J. Individualizing drug dosage by using a random intercept linear model. *Stat Med* [En ligne]. 2007 Apr [cité le 8 avril 2016];26(9) :2052-2073. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1002/sim.2636>.
- [84] Diaz FJ, Yeh HW, de Leon J. Role of Statistical Random-Effects Linear Models in Personalized Medicine. *Curr Pharmacogenomics Person Med* [En ligne]. 2012 Mar [cité le 10 avril 2016];10(1) :22-32. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2174/1875692111201010022>.
- [85] Diaz FJ, Cogollo MR, Spina E, Santoro V, Rendon DM, de Leon J. Drug dosage individualization based on a random-effects linear model. *J Biopharm Stat* [En ligne]. 2012 [cité le 10 avril 2016];22(3) :463-484. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1080/10543406.2010.547264>.
- [86] Marquet P, Rousseau A. [Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of anticancer agents]. *Bull Cancer* [En ligne]. 2008 Oct [cité le 15 avril 2016];95(10) :903-909. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2008.0725>.
- [87] Egorin MJ, Van Echo DA, Olman EA, Whitacre MY, Forrest A, Aisner J. Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for the cis-

- diamminedichloroplatinum(II) analogue diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum. *Cancer Res.* 1985 Dec [cité le 15 avril 2016];45(12 Pt 1) :6502-6506.
- [88] Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage : prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* 1989 Nov [cité le 15 avril 2016];7(11) :1748-1756.
- [89] Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Apr [cité le 16 avril 2016];87(8) :573-580.
- [90] Thomas F, Séronie-Vivien S, Gladieff L, Dalenc F, Durrand V, Malard L, et al. Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs : application to carboplatin. *Clin Pharmacokinet* [En ligne]. 2005 [cité le 16 avril 2016];44(12) :1305-1316. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200544120-00009>.
- [91] Hamberg AK, Hellman J, Dahlberg J, Jonsson EN, Wadelius M. A Bayesian decision support tool for efficient dose individualization of warfarin in adults and children. *BMC Med Inform Decis Mak* [En ligne]. 2015 [cité le 15 avril 2016];15 :7. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1186/s12911-014-0128-0>.
- [92] Bénézet S, Guimbaud R, Chatelut E, Chevreau C, Bugat R, Canal P. How to predict carboplatin clearance from standard morphological and biological characteristics in obese patients. *Ann Oncol.* 1997 Jun ;8(6) :607-609.
- [93] Cano JP, Bruno R, Lena N, Favre R, Iliadis A, Imbert AM. Dosage predictions in high-dose methotrexate infusions. Part 1 : Evaluation of the classic test-dose protocol. *Cancer Drug Deliv.* 1985 ;2(4) :271-276.
- [94] Chattergoon DS, Saunders EF, Klein J, Calderwood S, Doyle J, Freedman MH, et al. An improved limited sampling method for individualised busulphan dosing in bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*

- [En ligne]. 1997 Sep [cité le 18 avril 2016];20(5) :347-354. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1700891>.
- [95] Plunkett W, Iacoboni S, Estey E, Danhauser L, Liliemark JO, Keating MJ. Pharmacologically directed ara-C therapy for refractory leukemia. *Semin Oncol*. 1985 Jun;12(2 Suppl 3) :20-30.
- [96] Liu R-Z, Zhao Z-R, Ng CSH. Statistical modelling for thoracic surgery using a nomogram based on logistic regression. *J Thorac Dis*. 2016 Aug;8(8) :E731-E736.
- [97] Jelliffe RW, Brooker G. A nomogram for digoxin therapy. *Am J Med*. 1974 Jul;57(1) :63-68.
- [98] Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA, CETDMCIATDMCT. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring : a systematic review. *Ther Drug Monit*. 2005 Feb;27(1) :10-17.
- [99] Winter ME, Tozer TN. Phenyotin. Dans : Burton M, Shaw L, Schentag J, Evans. WE, rédacteurs. *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics principles of therapeutic drug monitoring*. Genève (CH) : Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 463-90.
- [100] Gamelin E, Boisdrion-Celle M, Delva R, Regimbeau C, Cailleux PE, Alleaume C, et al. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin : results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4) :1470-1478.
- [101] Marouani H, Zografidis A, Iliadis A. Kinetic nomograms assist individualization of drug regimens. *Clin Pharmacokinet* [En ligne]. 2011 Dec [cité le 10 avril 2016];50(12) :773-779. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2165/11594000-000000000-00000>.

- [102] Zaugg C. Evaluation et optimisation du "Therapeutic Drug Monitoring" en néonatalogie. Université de Genève Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne; 2010.
- [103] Sawchuk RJ, Zaske DE, Cipolle RJ, Wargin WA, Strate RG. Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin Pharmacol Ther.* 1977 Mar ;21(3) :362-369.
- [104] Sawchuk RJ, Zaske DE. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions : gentamicin in burn patients. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1976 Apr ;4(2) :183-195.
- [105] Sarem S, Nekka F, Barrière O, Bittencourt H, Duval M, Teira P, et al. Limited sampling strategies for estimating intravenous and oral cyclosporine area under the curve in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit* [En ligne]. 2015 Apr [cité le 10 avril 2016] ;37(2) :198-205. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0000000000000124>.
- [106] Panetta JC, Wilkinson M, Pui CH, Relling MV. Limited and optimal sampling strategies for etoposide and etoposide catechol in children with leukemia. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2002 Apr ;29(2) :171-188.
- [107] Garraffo R, Iliadis A, Cano JP, Dellamonica P, Lapalus P. Application of Bayesian estimation for the prediction of an appropriate dosage regimen of amikacin. *J Pharm Sci.* 1989 Sep ;78(9) :753-757.89
- [108] el Desoky E, Meinshausen J, Buřlhl K, Engel G, Harings-Kaim A, Drewelow B, et al. Generation of pharmacokinetic data during routine therapeutic drug monitoring : Bayesian approach vs. pharmacokinetic studies. *Ther Drug Monit.* 1993 Aug ;15(4) :281-288.
- [109] Birkett DJ. Therapeutic drug monitoring. *Australian Prescriber.* 1997 ;20 :9-11.

- [110] McCune JS, Bemer MJ, Barrett JS, Scott Baker K, Gamis AS, Holford NHG. Busulfan in infant to adult hematopoietic cell transplant recipients : a population pharmacokinetic model for initial and Bayesian dose personalization. *Clin Cancer Res* [En ligne]. 2014 Feb [cité le 10 avril 2016];20(3) :754-763. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1960>.
- [111] Rousseau A, Marquet P, Debord J, Sabot C, Lachâtre G. Adaptive control methods for the dose individualisation of anticancer agents. *Clin Pharmacokinetic* [En ligne]. 2000 Apr [cité le 18 avril 2016];38(4) :315-353. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200038040-00003>.
- [112] Sandström M, Karlsson MO, Ljungman P, Hassan Z, Jonsson EN, Nilsson C, et al. Population pharmacokinetic analysis resulting in a tool for dose individualization of busulphan in bone marrow transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* [En ligne]. 2001 Oct [cité le 10 mai 2016];28(7) :657-664. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1703229>.
- [113] Hamberg AK. Pharmacometric Models for Individualisation of Warfarin in Adults and Children [thèse]. Uppsala Universitet (SE); 2013.
- [114] Wallin JE, Friberg LE, Karlsson MO. Model-based neutrophil-guided dose adaptation in chemotherapy : evaluation of predicted outcome with different types and amounts of information. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [En ligne]. 2010 Mar [cité le 10 mai 2016];106(3) :234-242. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00520.x>.90
- [115] Alnaim L. Therapeutic drug monitoring of cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2007 Dec [cité le 20 avril 2016];13(4) :207-221. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1177/1078155207081133>.
- [116] Iliadis A, Bachir-Raho M, Bruno R, Favre R. Bayesian estimation and prediction of clearance in high-dose methotrexate infusions. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1985 Feb [cité le 28 avril 2016];13(1) :101-115.

- [117] Thomson AH, Whiting B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* [En ligne]. 1992 Jun [cité le 28 avril 2016];22(6) :447-467. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199222060-00004>.
- [118] Fernández de Gatta MM, García MJ, Lanao JM, Domínguez-Gil A. Bayesian forecasting in paediatric populations. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Nov;31(5) :325-330.
- [119] van der Meer AF, Marcus MAE, Touw DJ, Proost JH, Neef C. Optimal sampling strategy development methodology using maximum a posteriori Bayesian estimation. *Ther Drug Monit* [En ligne]. 2011 Apr [cité le 28 avril 2016];33(2) :133-146. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0b013e31820f40f8>.
- [120] Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software : a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet* [En ligne]. 2013 Jan [cité le 17 avril 2016];52(1) :9-22. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-012-0020-y>.
- [121] Lacarelle B, Pisano P, Gauthier T, Villard PH, Guder F, Catalin J, et al. Abbott PKS system : a new version for applied pharmacokinetics including Bayesian estimation. *Int J Biomed Comput*. 1994 Jun [cité le 17 avril 2016];36(1-2) :127-130.
- [122] Proost JH, Meijer DK. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. *Comput Biol Med*. 1992 May [cité le 17 avril 2016];22(3) :155-163.91
- [123] Wright DFB, Duffull SB. Development of a bayesian forecasting method for warfarin dose individualization. *Pharm Res* [En ligne]. 2011 May [cité le 22 avril 2016];28(5) :1100-1111. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-011-0369-x>.

- [124] Proost JH, Eleveld DJ. Performance of an iterative two-stage bayesian technique for population pharmacokinetic analysis of rich data sets. *Pharm Res* [En ligne]. 2006 Dec [cité le 24 avril 2016];23(12) :2748-2759. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-006-9116-0>.
- [125] Scholten EM, Cremers SCLM, Schoemaker RC, Rowshani AT, van Kan EJ, den Hartigh J, et al. AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney Int* [En ligne]. 2005 Jun [cité le 24 avril 2016];67(6) :2440-2447. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00352.x>.
- [126] Dempster AP, Laird NM, B RD. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *J Royal Statist Soc, Series B*. 1977 [cité le 28 mars 2016];39 :1-18. Disponible : <http://web.mit.edu/6.435/www/Dempster77.pdf>
- [127] Santos F. L'algorithme EM : une courte présentation [cité le 28 mars 2016]; 2015. Disponible : <http://www.pacea.u-bordeaux1.fr/IMG/pdf/algo-em.pdf>
- [128] Odoul F, Le Guellec C, Lamagnère J-P, Breilh D, Saux M-C, Paintaud G, Autret-Leca E. Prediction of methotrexate elimination after high dose infusion in children with acute lymphoblastic leukaemia using a population pharmacokinetic approach. 1999;13(5), 595-604. *Fundamental & clinical pharmacology*. ISO 690
- [129] Delyon B, Lavielle M, E M. Convergence of a Stochastic Approximation Version of the EM Algorithm. *The Annals of Statistics*. 1999 February ;27(1) :94-128.
- [130] Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19.

- Clin Pharmacokinet [En ligne]. 1995 Sep [cité le 28 avril 2016] ;29(3) :192-209. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199529030-00005>.
- [131] Lindsay B. The geometry of mixture likelihoods : a general theory. *Ann Statist.* 1983;11 :86-94.
- [132] Mallet A. A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika.* 1986;73 :645-56.92
- [133] 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 [En ligne]*. 1998 Jan [cité le 28 mars 2016] ;34(1) :57-77. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199834010-00003>.
- [134] Launay-Iliadis MC, Bruno R, Cosson V, Vergniol JC, Oulid-Aissa D, Marty M, et al. Population pharmacokinetics of docetaxel during phase I studies using nonlinear mixed-effect modeling and nonparametric maximumlikelihood estimation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1995 ;37(1-2) :47-54.
- [135] Schumitzky A. Nonparametric EM algorithms for estimating prior distributions. *App Math Comput.* 1991 ;45 :143-57.
- [136] Bondareva IB, Jelliffe RW, Gusev EI, Guekht AB, Melikyan EG, Belousov YB. Population pharmacokinetic modelling of carbamazepine in epileptic elderly patients : implications for dosage. *J Clin Pharm Ther [En ligne]*. 2006 Jun [cité le 29 mars 2016] ;31(3) :211-221. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00717.x>.
- [137] Bayard DS, Milman MH, Schumitzky A. Design of dosage regimens : a multiple model stochastic control approach. *Int J Biomed Comput.* 1994 Jun ;36(1-2) :103-115.

- [138] Jelliffe RW, Bayard D, Schumitzky A, Milman M, Jiang F, Leonov S, et al. Multiple model (MM) dosage design : achieving target goals with maximal precision. Dans : IEEE Computer Society, rédacteurs. Proceeding of the 14th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems ; 26 au 27 juillet 2001 ; Bethesda (MD), US. Los Alamitos (US-CA) : IEEE. p.23-28.
- [139] Francis BR. Stochastic Control Methods to Individualise Drug Therapy by Incorporating Pharmacokinetics, Pharmacodynamic and Adverse Event Data. [Thèse]. University of Liverpool (GB) ; 2013
- [140] Jelliffe RW, D'Argenio D, Schumitzky D, Hu L, Liu M. The USC* PACK PC programs for planning, monitoring and adjusting drug dosage regimens. Dans : Proceedings of the 23rd Annual Meeting of the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. 14 au 18 mai 1988 ; Washington DC, US.
- [141] Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. Ther Drug Monit [En ligne]. 2012 Aug [cité le 28 mars 2016] ;34(4) :467-476. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0b013e31825c4ba6>.
- [142] Nekka F, Csajka C, Wilboux M, Sanduja S, Li J, Pfister M. Pharmacometrics Based Decision Tools Facilitate Precision Medicine ; 2016. [Submitted to].
- [143] Kahn-Bensaude I, Faroudja JM, Guerrier B, Ichtertz G, Kezachian B, Le Douarin B, et al [en ligne]. Santé Connectée : de la e-santé à la santé connectée. Conseil national de l'Ordre des Médecins [cité le 30 mars 2016] ; 2015. Disponible : <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/medecins-sante-connectee.pdf>
- [144] Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD : a systematic review and metaregression analysis.

- Am J Psychiatry [En ligne]. 2007 Jun [cité le 4 mai 2016];164(6) :942-948. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>.
- [145] Breton JJ, Bergeron L, Valla JP, Berthiaume C, Gaudet N, Lambert J, et al. Quebec child mental health survey : prevalence of DSM-III-R mental health disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999 Mar ;40(3) :375-384.
- [146] Brault MC, Lacourse E. Prevalence of prescribed attention-deficit hyperactivity disorder medications and diagnosis among Canadian preschoolers and school-age children : 1994-2007. *Can J Psychiatry*. 2012 Feb ;57(2) :93-101.
- [147] Wender PH, Ward MF, Reimherr FW, Marchant BK. ADHD in adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [En ligne]. 2000 May [cité le 4 mai 2016];39(5) :543. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200005000-00001>.
- [148] Visser SN, Zablotsky B, Holbrook JR, Danielson ML, Bitsko RH. Diagnostic Experiences of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Natl Health Stat Report*. 2015 Sep;(81) :1-7.94
- [149] Descouls M. Le méthylphénidate dans la prise en charge du trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité : de sa pharmacologie à son utilisation [thèse]. Université Toulouse III Paul Sabatier - Faculté des sciences pharmaceutiques (FR) ; 2015.
- [150] Williams AE, Giust JM, Kronenberger WG, Dunn DW. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder : links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 ;12 :287-96.
- [151] Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* [En ligne]. 2010 Dec [cité le 4 mai 2016];2(4) :241-255. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1007/s12402-010-0045-8>.

- [152] Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder : impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* [En ligne]. 2000 May [cité le 4 mai 2016] ;157(5) :816-818. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.816>.
- [153] DiScala C, Lescohier I, Barthel M, Li G. Injuries to children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 1998 Dec ;102(6) :1415-21.
- [154] Adler LA, Guida F, Iron S. Screening and imputed prevalence of ADHD in adult patients with comorbid substance use disorder at a residential treatment facility. *PostGrad Med*. 2009 ;121 :143-150.
- [155] Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* [En ligne]. 2010 Mar [cité le 7 mai 2016] ;33(1) :159-180. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.004.95>
- [156] Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [En ligne]. 1990 Jul [cité le 7 mai 2016] ;29(4) :526-533. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199007000-00004>.
- [157] Faraone SV, Biederman J, Milberger S. An exploratory study of ADHD among second-degree relatives of ADHD children. *Biol Psychiatry*. 1994 Mar ;35(6) :398-402.
- [158] Willcutt E. The Etiology of ADHD : Behavioral and Molecular Genetic Approaches. In : Barch D, editor. *Cognitive and Affective Neuroscience of Psychopathology*. Oxford University Press ; 2006.
- [159] Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* [En ligne].

- 2008 Jun [cité le 14 mai 2016];28(3 Suppl 2) :S46-S53. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e318173312f>.
- [160] Qiu MG, Ye Z, Li QY, Liu GJ, Xie B, Wang J. Changes of brain structure and function in ADHD children. *Brain Topogr* [En ligne]. 2011 Oct [cité le 14 mai 2016];24(3-4) :243-252. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1007/s10548-010-0168-4>.
- [161] Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* [En ligne]. 2007 Dec [cité le 14 mai 2016];104(49) :19649-19654. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0707741104>.
- [162] Breslau N, Brown GG, DelDotto JE, Kumar S, Ezhuthachan S, Andreski P, et al. Psychiatric sequelae of low birth weight at 6 years of age. *J Abnorm Child Psychol*. 1996 Jun;24(3) :385-400.
- [163] Yolton K, Cornelius M, Ornoy A, McGough J, Makris S, Schantz S. Exposure to neurotoxicants and the development of attention deficit hyperactivity disorder and its related behaviors in childhood. *Neurotoxicol Teratol* [En ligne]. 2014 [cité le 15 mai 2016];44 :30-45. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2014.05.003>.
- [164] Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects : a review. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001 Mar;68(3) :611-627.
- [165] Jensen PS, Bhatara VS, Vitiello B, Hoagwood K, Feil M, Burke LB. Psychoactive medication prescribing practices for U.S. children : gaps between research and clinical practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [En ligne]. 1999 May [cité le 15 mai 2016];38(5) :557-565. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199905000-00017>.

- [166] Vitiello B, Jensen PS. Medication development and testing in children and adolescents. Current problems, future directions. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Sep;54(9) :871-876.
- [167] Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Feb;41(2 Suppl) :26S-49S.
- [168] Muzina D. TURNING ATTENTION TO ADHD : U.S. MEDICATION TRENDS for ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER [cité le 20 juillet 2016]. Saint Louis (US-MO) : Express Scripts Lab; mars 2014. Disponible : <http://lab.express-scripts.com/lab/insights/industry-updates/report-turning-attention-to-adhd>.
- [169] Greenhill LL. Clinical Effects of Stimulant Medication in ADHD. Dans : Solanto MV, Arnsten AF, Xavier CF, rédacteurs. *Stimulant Drugs and ADHD : Basic and Clinical Neuroscience*. New-York : Oxford University Press ; 2001. p. 31-71.
- [170] Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin Pharmacokinet* [En ligne]. 1999 Dec [cité le 20 mai 2016];37(6) :457-470. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199937060-00002>.
- [171] INTUNIV XR. Dans PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR [En ligne]. Saint-Laurent (CA-QC) : Shire Pharma Canada ULC ; 2015. [cité le 20 juillet 2016]. Disponible : [http://shirecanada.com/fr/documents/INTUNIV\\$_XR\\$_CI\\$_FR.pdf](http://shirecanada.com/fr/documents/INTUNIV$_XR$_CI$_FR.pdf).
- [172] Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [En ligne]. 1996 Apr [cité le

- 20 mai 2016];35(4) :409-432. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199604000-00008>.
- [173] Lavigueur S. Ces parents à bout de souffle. Montréal (CA-QC) : Les Editions Québec-Livres ; 2012.
- [174] Micoulaud-Franchi JA, Bat-Pitault F, Cermolacce M, Vion-Dury J. Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder : From efficacy to neurophysiology specificity effect. *Annales Médico-Psychologiques*. 2011;169 :200-208.
- [175] Arns M, de Ridder S, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD : the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity : a meta-analysis. *Clin EEG Neurosci*. 2009 Jul;40(3) :180-189.
- [176] Duric NS, Assmus J, Gundersen D, Elgen IB. Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD : a randomized and controlled clinical trial using parental reports. *BMC Psychiatry* [En ligne]. 2012 [cité le 25 mai 2016];12 :107. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-12-107.98>
- [177] Meisel V, Servera M, Garcia-Banda G, Cardo E, Moreno I. Neurofeedback and standard pharmacological intervention in ADHD : a randomized controlled trial with six-month follow-up. *Biol Psychol* [En ligne]. 2013 Sep [cité le 25 mai 2016];94(1) :12-21. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.04.015>.
- [178] Ogrim G, Hestad KA. Effects of neurofeedback versus stimulant medication in attention-deficit/hyperactivity disorder : a randomized pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [En ligne]. 2013 Sep [cité le 25 mai 2016];23(7) :448-457. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2012.0090>.
- [179] Janssen TWP, Bink M, Geladé K, van Mourik R, Maras A, Oosterlaan J. A Randomized Controlled Trial Investigating the Effects of Neurofeed-

- back, Methylphenidate, and Physical Activity on Event-Related Potentials in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [En ligne]. 2016 Jan [cité le 25 mai 2016]; Disponible : <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2015.0144>.
- [180] Conners CK. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Historical Development and Overview. *Journal of Attention Disorders*. 2000;3(4) :173-191.
- [181] Molitch M, Eccles A. Effect of benzedrine sulphate on intelligence scores of children. *American Journal of Psychiatry*. 1937;94 :587-590.
- [182] Morton WA, Stockton GG. Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000 Oct ;2(5) :159-164.
- [183] Klein RG, Abikoff H, Klass E, Ganeles D, Seese LM, Pollack S. Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Dec ; 54(12) :1073-80.
- [184] Physicians' Desk Reference, 50e éd. Montvale (US-NJ) : Medical Economics ; 1996.
- [185] Stein MA, Blondis TA, Schnitzler ER, O'Brien T, Fishkin J, Blackwell B, et al. Methylphenidate dosing : twice daily versus three times daily. *Pediatrics*. 1996 Oct ;98(4 Pt 1) :748-756.99
- [186] Wigal SB, Gupta S, Heverin E, Starr HL. Pharmacokinetics and therapeutic effect of OROS methylphenidate under different breakfast conditions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [En ligne]. 2011 Jun [cité le 12 mai 2016];21(3) :255-263. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2010.0083>.
- [187] Schulz EG, Edwards MC. Stimulant Medication Management of Students with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder : What Educators Need to

- Know. Teacher Education and Special Education. 1997 [cité le 8 mai 2016];20(2) :p170-178.
- [188] CADDRA. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) : Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition, Toronto ON [cité le 6 juin 2016]; 2011. Disponible : <http://www.caddra.ca/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>.
- [189] Zelnik N, Terkel-Dawer R. The clinical profile of children with ADHD that require OROS-methylphenidate combined with shorter-acting formulations. *Atten Defic Hyperact Disord* [En ligne]. 2015 Dec [cité le 11 mai 2016];7(4) :313-318. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1007/s12402-015-0168-z>.
- [190] Dallemagne P. La stéréoisométrie; 2006. [cité le 13 juin 2016]. Disponible : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Isomerie-1.php>.
- [191] Ding YS, Fowler JS, Volkow ND, Dewey SL, Wang GJ, Logan J, et al. Chiral drugs : comparison of the pharmacokinetics of [11C]d-threo and Lthreo-methylphenidate in the human and baboon brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 May;131(1) :71-78.
- [192] Keating GM, Figgitt DP. Dexamethylphenidate. *Drugs*. 2002;62(13) :1899-904; discussion 1905-8.
- [193] Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, Muniz R, Jiang H, Pestreich L, et al. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules 100 in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Jun;61(12) :1380-1387.
- [194] Chan YP, Swanson JM, Soldin SS, Thiessen JJ, Macleod SM, Logan W. Methylphenidate hydrochloride given with or before breakfast : II. Effects on plasma concentration of methylphenidate and ritalinic acid. *Pediatrics*. 1983 Jul;72(1) :56-59.

- [195] Hungund BL, Perel JM, Hurwic MJ, Sverd J, Winsberg BG. Pharmacokinetics of methylphenidate in hyperkinetic children. *Br J Clin Pharmacol*. 1979 Dec;8(6) :571-576.
- [196] Srinivas NR, Hubbard JW, Korchinski ED, Midha KK. Enantioselective pharmacokinetics of dl-threo-methylphenidate in humans. *Pharm Res*. 1993 Jan;10(1) :14-21.
- [197] Srinivas NR, Hubbard JW, Midha KK. Enantioselective gas chromatographic assay with electron-capture detection for dl-ritalinic acid in plasma. *J Chromatogr*. 1990 Sep;530(2) :327-336.
- [198] Aoyama T, Kotaki H, Honda Y, Nakagawa F. Kinetic analysis of enantiomers of threo-methylphenidate and its metabolite in two healthy subjects after oral administration as determined by a gas chromatographic-mass spectrometric method. *J Pharm Sci*. 1990 Jun;79(6) :465-469.
- [199] Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, Jenkins ML, Holtzman SG, Cucinell SA, et al. Metabolism and disposition of methylphenidate-14C : studies in man and animals. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974 Dec;191(3) :535-547.
- [200] Shader RI, Harmatz JS, Oesterheld JR, Parmelee DX, Sallee FR, Greenblatt DJ. Population pharmacokinetics of methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Pharmacol*. 1999 Aug;39(8) :775-785.101
- [201] Gualtieri CT, Kanoy R, Hawk B, Koriath U, Schroeder S, Youngblood W, et al. Growth hormone and prolactin secretion in adults and hyperactive children : relation to methylphenidate serum levels. *Psychoneuroendocrinology*. 1981 Dec;6(4) :331-339.
- [202] Swanson J, Gupta S, Guinta D, Flynn D, Agler D, Lerner M, et al. Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther* [En ligne]. 1999 Sep [cité

- le 12 mai 2016];66(3) :295-305. Disponible : [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236\(99\)70038-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236(99)70038-X).
- [203] Teicher MH, Polcari A, Foley M, Valente E, McGreenery CE, Chang WW, et al. Methylphenidate blood levels and therapeutic response in children with attention-deficit hyperactivity disorder : I. Effects of different dosing regimens. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [En ligne]. 2006 Aug [cité le 9 mai 2016];16(4) :416-431. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2006.16.416>.
- [204] Kimko HC, Gibiansky E, Gibiansky L, Starr HL, Berwaerts J, Massarella J, et al. Population pharmacodynamic modeling of various extended release formulations of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder via meta-analysis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* [En ligne]. 2012 Apr [cité le 9 mai 2016];39(2) :161-176. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1007/s10928-011-9238-9>.
- [205] Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder : a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Nov;95(24) :14494-14499.
- [206] Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate : a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol* [En ligne]. 2004 Apr [cité le 9 mai 2016];19(3) :151-180. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1002/hup.579.102>
- [207] Volkow ND, Fowler JS, Ding YS, Wang GJ, Gatley SJ. Positron emission tomography radioligands for dopamine transporters and studies in human and nonhuman primates. *Adv Pharmacol*. 1998;42 :211-214.
- [208] Hannestad J, Gallezot JD, Planeta-Wilson B, Lin SF, Williams WA, van Dyck CH, et al. Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy

- norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biol Psychiatry* [En ligne]. 2010 Nov [cité le 20 mai 2016];68(9) :854-860. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.017>.
- [209] Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, et al. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* [En ligne]. 2006 Mar [cité le 21 mai 2016];163(3) :387-395. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.387>.
- [210] Spencer TJ, Bonab AA, Dougherty DD, Mirto T, Martin J, Clarke A, Fischman AJ : Understanding the central pharmacokinetics of spheroidal oral drug absorption system (SODAS) dexamethylphenidate : a positron emission tomography study of dopamine transporter receptor occupancy measured with C-11 altropane. *J Clin Psychiatry*. 73 :346-352, 2012.
- [211] Greenhill LL, Abikoff HB, Arnold LE, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, et al. Medication treatment strategies in the MTA Study : relevance to clinicians and researchers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [En ligne]. 1996 Oct [cité le 29 mai 2016];35(10) :1304-1313. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199610000-00017>.
- [212] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* [En ligne]. 1998 Oct [cité le 19 mai 2016];155(10) :1325-1331. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.155.10.1325>
- [213] Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD : a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [En ligne]. 2008 Jan

- [cité le 11 juin 2016];47(1) :21-31. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/chi.0b013e31815a56f1.103>
- [214] Seeman P, Madras BK. Anti-hyperactivity medication : methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry*. 1998 Sep ;3(5) :386-396.
- [215] Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci*. 2001 Jan ;21(2) :RC121.
- [216] Lepelletier F-X. Effets à long terme d'une exposition prénatale au méthylphénidate chez le rat [thèse]. Université François Rabelais de Tours - Faculté des sciences de la Vie et de la Santé (FR) ; 2013.
- [217] Brown JM, Hanson GR, Fleckenstein AE. Cocaine-induced increases in vesicular dopamine uptake : role of dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Sep ;298(3) :1150-1153.
- [218] Sandoval V, Riddle EL, Hanson GR, Fleckenstein AE. Methylphenidate redistributes vesicular monoamine transporter-2 : role of dopamine receptors. *J Neurosci*. 2002 Oct ;22(19) :8705-8710.
- [219] Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, Faraone SV, Dougherty DD, Bonab AA, et al. In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder : a focus on the dopamine transporter. *Biol Psychiatry* [En ligne]. 2005 Jun [cité le 17 mai 2016];57(11) :1293-1300. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.036>.
- [220] Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, Fowler JS, Telang F, Solanto MV, et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD. *Neuroimage* [En ligne]. 2007 Feb [cité le 17 mai 2016];34(3) :1182-1190. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.014>.
- [221] Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, Telang F, Solanto MV, Fowler JS, et al. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic

- involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* [En ligne]. 2007 Aug [cité le 16 mai 2016];64(8) :932-940. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.64.8.932>.
- [222] Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD : pathophysiology or adaptation to psychostimulants ? A meta-analysis. *Am J Psychiatry* [En ligne]. 2012 [cité le 5 juillet 2016];169 :264-272. Disponible : <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.2011.11060940>
- [223] Ballard JE, Boileau RA, Sleator EK, Massey BH, Sprague RL. Cardiovascular responses of hyperactive children to methylphenidate. *JAMA*. 1976 Dec;236(25) :2870-2874.
- [224] Maldonado R. Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [En ligne]. 2013 Aug [cité le 21 mai 2016];9(8) :1001-1014. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2013.786041>.
- [225] Remschmidt H, Hoare P, Ettrich C, Rothenberger A, Santosh P, Schmidt M, et al. Symptom control in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder on switching from immediate-release MPH to OROS MPH Results of a 3-week open-label study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [En ligne]. 2005 Sep [cité le 26 mai 2016];14(6) :297-304. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-005-0467-6>.
- [226] Carlson C, Anderson CT. Special Issues in Epilepsy : The Elderly, the Immunocompromised, and Bone Health. *Continuum (Minneapolis Minn)* [En ligne]. 2016 Feb [cité le 4 mars 2016];22(1 Epilepsy) :246-261. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000273>.
- [227] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota : 1940-1980. *Epilepsia*. 1991[cité le 4 mars 2016];32(4) :429-445.

- [228] Tallis R, Hall G, Craig I, Dean A. How common are epileptic seizures in old age? *Age Ageing*. 1991 Nov ;20(6) :442-448.
- [229] Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology*. 2004 Mar ;62(5 Suppl 2) :S24-S29.
- [230] Abubakr A, Wambacq I. Seizures in the elderly : Video/EEG monitoring analysis. *Epilepsy Behav* [En ligne]. 2005 Nov [cité le 6 mars 2016] ;7(3) :447-450. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.06.012>.
- [231] McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ. Video-EEG monitoring in the elderly : a review of 94 patients. *Epilepsia*. 2002 Feb ;43(2) :165-169
- [232] Savica R, Beghi E, Mazzaglia G, Innocenti F, Brignoli O, Cricelli C, et al. Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy : a nationwide population-based study in the years 2000-2005. *Eur J Neurol* [En ligne]. 2007 Dec [cité le 6 mars 2016] ;14(12) :1317-1321. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01970.x>.
- [233] Cloyd JC, Lackner TE, Leppik IE. Antiepileptics in the elderly. Pharmacoeconomics and pharmacokinetics. *Arch Fam Med*. 1994 Jul ;3(7) :589-598.
- [234] Blom S. Trigeminal neuralgia : its treatment with a new anticonvulsant drug (G-32883). *Lancet*. 1962 Apr ;1(7234) :839-840.
- [235] Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* [En ligne]. 1996 Jan [cité le 6 mars 2016] ;334(3) :168-175. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199601183340308>.
- [236] Landmark CJ. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders : relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs*. 2008 ;22(1) :27-47.
- [237] Punyawudho B, Ramsay ER, Brundage RC, Macias FM, Collins JF, Birnbaum AK. Population pharmacokinetics of carbamazepine in elderly patients.

- Ther Drug Monit [En ligne]. 2012 Apr [cité le 7 mars 2016];34(2) :176-181.
Disponible : <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0b013e31824d6a4e>.
- [238] Tanaka E. In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans. *J Clin Pharm Ther*. 1998 Aug;23(4) :247-255.
- [239] Salem SA, Rajjayabun P, Shepherd AM, Stevenson IH. Reduced induction of drug metabolism in the elderly. *Age Ageing*. 1978 May;7(2) :68-73.
- [240] Twum-Barima Y, Finnigan T, Habash AI, Cape RD, Carruthers SG. Impaired enzyme induction by rifampicin in the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 1984 May;17(5) :595-597.106
- [241] Battino D, Croci D, Rossini A, Messina S, Mamoli D, Perucca E. Serum carbamazepine concentrations in elderly patients : a case-matched pharmacokinetic evaluation based on therapeutic drug monitoring data. *Epilepsia*. 2003 Jul;44(7) :923-929.
- [242] Birnbaum AK, Conway JM, Hardie NA, Lackner TE, Bowers SE, Leppik IE. Carbamazepine dose-concentration relationship in elderly nursing home residents. *Epilepsy Res* [En ligne]. 2007 Oct [cité le 8 mars 2016];77(1) :31-35.
Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2007.08.004>.
- [243] Bergey G, Bimbaum AK, Caserta FM, Ferrendelli JA, French JA, Leppik I. Diagnosis and Treatment Selection in Elderly Patients with Epilepsy. *Advanced Studies in Medecine*. 2006;6(3 C) :S195-S209.

CHAPITRE 2

A COMPUTATIONAL STRATEGY FOR DOSE ADAPTATION AT THE POPULATION AND GROUP LEVELS

L'objectif de l'article suivant était de développer une nouvelle méthodologie dans le cadre de l'adaptation posologique et le suivi thérapeutique pharmacologique en se fondant sur les possibilités permises par le modèle de pharmacocinétique de population (accès à la variabilité inter-individuelle notamment) du médicament et sa zone thérapeutique associée, sans l'utilisation de prélèvements sanguins additionnels. Pour une dose journalière totale donnée, notre méthodologie permet de sélectionner le meilleur régime d'administration *a priori*, en matière de doses et de temps d'administration, en évaluant une performance associée à chaque régime, pour une population ou pour un groupe de population donnée. Cette performance se fonde sur des indicateurs thérapeutiques que nous avons proposés et qui s'inscrivent dans un cadre probabilistique. Cette optimisation multi-objective repose aussi sur l'expertise du clinicien puisqu'un poids est ajouté pour chaque indicateur de façon à permettre une plus grande flexibilité tenant compte de la réalité clinique du patient. Ce travail a été publié sous un format court (compte rendu) dans les *Proceedings of the European Consortium for Mathematics in Industry* en 2014 et sous un format article dans *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences* (Bonnefois G, Barrière O, Nekka F, Li J : A computational strategy for dose adaptation at the population and group levels. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*. 10 :52-63, 2015).

A Computational Strategy for Dose Adaptation at the Population and Group Levels

Guillaume Bonnefois¹, Olivier Barrière², Fahima Nekka¹, Jun Li¹

¹Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada H3T 1J4

²InVentiv Health Clinical, 5260 Boulevard Décarie, Montréal, QC H3X 2H9

Abstract

With the intention to achieve the best therapeutic outcomes, dose adaptation underpins the clinical practice by tailoring dose and time in order to maximize efficacy while minimizing toxicity. Depending on the drug properties and the clinical context, three successive levels of dose adaptation can be considered, *i.e.*, approaches based on population, group and individual. To make a rational choice for the dose adaptation level and determine the best drug regimens, we here propose a modeling and simulation strategy based on the platform provided by the population pharmacokinetic/pharmacodynamic methodology at population and group levels. In order to compare the performance of different dose and time schedules, we introduced probabilistic conceptualized time- and concentration-based therapeutic indicators. Using carbamazepine as a drug model and a recently reported population-pharmacokinetic (Pop-PK) model for the group of patients of 60 years and older, we were able to quantitatively study the performance of different group-dosing regimens in order to find the best ones. As indicated by our results, TID regimen was clearly favored among others, confirming thus suggestions in several clinical reports. Moreover, different time schedules that can reach the same therapeutic target for this group were identified through our methodology, giving thus a wider choice for the clinical practice.

2.1 Introduction

Tailoring the drug dose and time schedule to a patient's therapeutic need is an integral part of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and dose adaptation. The intention is to target the best therapeutic outcomes for an individual or a specific population by maximizing the desired therapeutic effect and minimising toxicity [1]. TDM is applied for a variety of drugs, such as antibiotics [2], antiepileptics [3], immunosuppressants [4], etc, and involves the measurement and interpretation of drug concentrations in biological fluids rather than using clinical endpoints [5]. For anti-cancer drugs, it is even crucial since they generally have narrow therapeutic indices, *i.e.* toxicity occurs at doses close to those required for the therapeutic effect, and are associated with high inter-individual variability. To achieve a therapeutic optimisation, dose adaptation based on drug plasma concentrations is considered the most effective method [1]. Indeed, therapeutic outcomes are generally reported to be more correlated with certain pharmacokinetic surrogates, such as the area under the concentration-time curve, maximum concentration, or duration of plasma concentration above a threshold, rather than the dose itself. Depending on the drug properties and clinical context, three dose adaptation approaches can successively be envisaged (referred to as dose individualisation in [6]). The first, known as the population dosing method, relies on the assumption of a uniform population clearance to establish a same dose for all patients [6]. The second, referred to as group dosing method, is based on the fact that patients belong to a same covariate group, in which they share similar pharmacological characteristics and a same group dose can thus be applied. However, when a specific clinical situation arises, a completely individual-based approach becomes the ultimate third choice, subsequent to the group dosing strategy [7, 8].

The population pharmacokinetic/pharmacodynamic approach (Pop-PK/PD), which is able to quantitatively describe the dose-concentration-effect-toxicity relationships for a population, is a convenient platform for the determination of the appropriate dose adaptation approach. The decision process can be undertaken by

setting up objective criteria for the expected trade-off between therapeutic benefit and acceptance of risk. Three consecutive steps can be involved : first, the general population can be tested for the therapeutic outcomes using common dose and time schedules. If the therapeutic outcomes exhibit a statistically significant non-uniformity, a covariate analysis can then be performed to identify patient groups and try to determine a suitable drug regimen for each. However, it could occur that this covariate grouping step is still not sufficient with some patients being out of therapeutic scope. In this case, we have to recourse to an individual-based approach to estimate the specific individual parameters. It is clear that the latter procedure presents obvious therapeutic advantages but with potential inconvenience for the patient and health system, which explains its use only as a means of last resort [9]. This individual-based step is out of the scope of the current work.

In this paper, based on the above philosophy, we present a rational strategy for the determination of the best drug regimen in the context of group-dosing method for dose adaptation. The methodology that we propose herein to compare the efficacy and toxicity of the considered drug regimens is in fact inspired by the idea to find those models parameters that maximize the likelihood of a specific event. For this, we introduced in probabilistic terms a set of therapeutic indicators (TI). More precisely, two types of TI, time- and concentration-based indicators, are defined in reference to the relationship of the time-concentration curves generated by a dosing regimen with the Therapeutic Window (TW) [10, 11].

As a prerequisite of our methodology, we need to use a Pop-PK model of the studied drug and population. To illustrate our approach, the Pop-PK model of carbamazepine [12], a widely used drug for partial onset seizures, is taken as an example.

This paper is organized as follows. In the Materials and Methods Section, we detailed our methodology and introduced several TIs with their use in the evaluation of the performance of dosing regimens. In the Results Section, several graphical and numerical diagnostics of the performance are presented. Additional issues related to the applicability of our methodology are included in the Discussion Section.

2.2 Material and Methods

2.2.1 Regimen design in terms of dose and time

A dosing regimen will be defined on a daily basis with the following notations :

$$\text{Regimen} = (\mathbf{D}, \boldsymbol{\tau}) \quad (2.1)$$

where

$$\begin{aligned} \mathbf{D} &= \{D_1, D_2, D_3, \dots, D_k\} \\ \boldsymbol{\tau} &= \{\tau_1, \tau_2, \tau_3, \dots, \tau_k\}, \quad \tau_1 < \tau_2 < \dots < \tau_k \end{aligned}$$

Each pair (D_i, τ_i) , $i = 1, \dots, k$, represents a dose and its corresponding dosing time; k is the number of drug administrations per day.

Thus, the total daily dose (TDD) is :

$$\text{TDD} = \sum_{i=1}^k D_i \quad (2.2)$$

2.2.2 Therapeutic indicators and regimens performance

The performance of a particular dosing regimen will be evaluated through its associated PK profiles in reference to $TW = [TW_{\min}, TW_{\max}]$, where TW_{\min} is the minimum effective concentration and TW_{\max} is the minimum toxic concentration. TW is known to correlate with toxic and therapeutic effects [13, 14]. Two types of TI are proposed in the following two subsections.

2.2.2.1 Time-based therapeutic indicators

The first time-based TI is the effective time TI_{Eff} , which can be defined as the daily time spent by a steady-state drug concentration-time curve (PK profile) within TW . For an individual PK profile $C_i(t)$, it is given by :

$$TI_{Eff}(C_i) = Length\{t : TW_{\min} \leq C_i(t) \leq TW_{\max}\} = \int_{1 \text{ day}} \chi_{TW}(C_i(t))dt \quad (2.3)$$

where $\chi_{TW}(C_i(t)) = 1$ if the the value of $C_i(t)$ is within TW, and $\chi_{TW}(C_i(t)) = 0$ otherwise.

Since various PK profiles can be associated to a given drug regimen due to the inherent population variability, we can evaluate the performance of a regimen by averaging the TI_{Eff} of N simulated PK profiles of this regimen. This can be expressed as :

$$TI_{Eff}(Regimen) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N TI_{Eff}(C_i) \quad (2.4)$$

The second time-based TI refers to the toxicity of a PK profile and is defined as the daily time that drug concentration spent over TW_{\max} . For an individual PK profile $C_i(t)$, this toxic time TI_{Tox} is given by :

$$TI_{Tox}(C_i) = Length\{t : C_i(t) > TW_{\max}\} = \int_{1 \text{ day}} \chi_{[TW_{\max}, +\infty)}(C_i(t))dt \quad (2.5)$$

where $\chi_{[TW_{\max}, +\infty)}(C_i(t)) = 1$ if $C_i(t)$ is over TW_{\max} , and $\chi_{[TW_{\max}, +\infty)}(C_i(t)) = 0$ otherwise.

Analogously to Eq. 2.4, we can also define :

$$TI_{Tox}(Regimen) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N TI_{Tox}(C_i) \quad (2.6)$$

2.2.2.2 Concentration-based therapeutic indicators

TIs can also be concentration-based. For their definition, three therapeutic zones delimited by TW are used. We refer to these zones as non-effective, effective, or toxic, whenever they are below, within, or beyond TW, respectively (Fig. 2.1). Using these zones, six categories, denoted CAT, of individual PK pro-

files can be defined through their trajectories across these different zones. Thus, an individual PK profile is said to belong to the category of non responders (NR), responders (R), or adverse-responders (A) if it is completely located in the non-effective, effective, or toxic zone, respectively. Moreover, the hybrid category of non-responders/responders (NR/R), responders/adverse-responders (R/A), or non-responders/responders/adverse-responders (NR/R/A) can be defined for those concentration-time curves that pass through more than two corresponding zones. This partition is illustrated in Fig. 2.1.

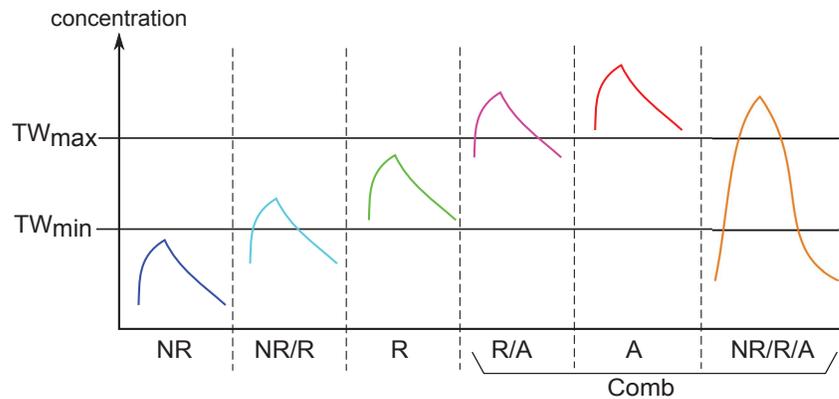


Figure 2.1 – PK profiles corresponding to the six therapeutic categories : non responders (NR), responders (R), adverse-responders (A), and hybrid non-responders/responders (NR/R), responders/adverse-responders (R/A), or non-responders/responders/adverse-responders (NR/R/A). $Comb = (R/A) \cup A \cup (NR/R/A)$

Considering all PK profiles associated to a given drug regimen, we can evaluate the proportion of these PK profiles that belong to one of the above six categories. In other terms, we can use these proportions to define the probability of a given dosing regimen with respect to a category :

$$Prob_{Regimen}(CAT) = \frac{1}{N} \times \text{number of PK profiles belonging to CAT}, \quad (2.7)$$

where N is the total number of the simulated PK profiles for this regimen, and CAT can be one of NR, R, A, NR/R, R/A, or NR/R/A. To account for the trade-off between efficacy and toxicity, we define two concentration-based TIs. The first,

named responders TI, is :

$$TI_R(Regimen) = Prob_{Regimen}(R) \quad (2.8)$$

The second, named combined TI, is

$$TI_{Comb}(Regimen) = Prob_{Regimen}(A) + Prob_{Regimen}(R/A) + Prob_{Regimen}(NR/R/A) \quad (2.9)$$

where Comb is the combination of categories A, R/A and NR/R/A.

2.2.2.3 Selection of the best regimen

Based on the quantitative evaluation of a dosing regimen described above, we can exhaustively go through a set, which is a cartesian product of all combinations of time step (using an interval of time) and a dose step (using a minimum dose unit), of potential drug regimens in order to find those that maximize or minimize the above TIs. Each TI can be considered as a kind of probability of an expected event given a regimen. In fact, our idea is inspired from the principle of maximum likelihood, where regimens play the role of model parameters in the traditional objective function optimisation.

The best regimen will be selected as follows. A mono-objective approach would be to target a particular TI with the goal of determining the regimen that maximizes (or minimizes) this TI, by testing all possible fractionated doses and dosing times. However, a multi-objective approach considering a combination of TIs with associated weights would be preferable to allow a trade-off between efficacy and toxicity. For this, using a set of potential dosing regimens, we will calculate the corresponding TIs values, as well as their maximum and minimum. Then the performance of each dosing regimen can be evaluated by :

$$\text{Performance}(\text{Regimen}) = \sum_{i \in I} w_i \begin{cases} \frac{\max(\text{TI}_i(\cdot)) - \text{TI}_i(\text{regimen})}{\max(\text{TI}_i(\cdot)) - \min(\text{TI}_i(\cdot))} & \text{for minimization} \\ \frac{\text{TI}_i(\text{regimen}) - \min(\text{TI}_i(\cdot))}{\max(\text{TI}_i(\cdot)) - \min(\text{TI}_i(\cdot))} & \text{for maximization,} \end{cases} \quad (2.10)$$

where $\max(\text{TI}_i(\cdot))$ ($\min(\text{TI}_i(\cdot))$) is the maximum (minimum) of TI_i for all dosing regimens within the considered set. Moreover, $I = \{Eff, Tox, R, Comb\}$ and w_i are weights to ensure favoring or penalizing one of the TIs, with $\sum_{i \in I} w_i = 1$. The normalization with the ranges of TIs is necessary here for the units uniformity such that the comparison can be reasonable.

2.2.2.4 Software and implementation

Data analysis and graphical outputs are performed using MATLAB (R2008, MathWorks, Inc.). The Pop-PK model of the studied drug is implemented and simulated using NONMEM (version VII, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD). We have also developed a wrapper function based script in MATLAB to call NONMEM. This process is depicted in Fig. 2.2.

2.2.3 The case study of carbamazepine

To exemplify our developed methodology, the case study of carbamazepine was chosen.

2.2.3.1 Pop-PK model of carbamazepine

One reported Pop-PK model of carbamazepine (CBZ), an anticonvulsant and mood-stabilizing drug used primarily in the treatment of epilepsy and bipolar disorder, as well as trigeminal neuralgia, was used. This is a monocompartmental model with first-order absorption and elimination [12], developed for the sub-population of patients of 60 years and older. The log-normal and proportional error models

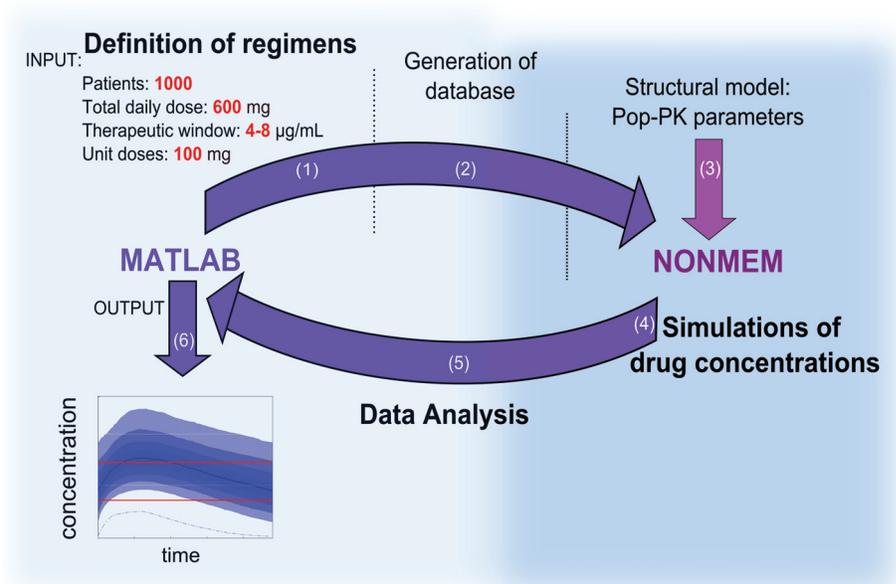


Figure 2.2 – Overview of the algorithm. In the initial step, the number of patients, TDD, TW and unit doses are defined. Then a set of potential dosing regimens is set up and transferred to NONMEM to simulate the associated steady-state drug concentrations. The results are sent back to MATLAB for the estimation of TIs and evaluation of dosing regimen performance.

are reported for the inter-individual and residual variability, respectively. The model parameters are reported in Table 2.I. This sub-population will serve here to exemplify our developed strategy at the group level.

Tableau 2.I – Pop-PK parameters of carbamazepine. F : bioavailability, CV : coefficient of variation. CL: clearance, V : apparent volume of distribution, Ka : absorption rate constant

PK parameters	Typical value	Variability (CV%)
CL/F (L/h)	3.59	18.1
V/F (L)	102	74
Ka (h^{-1})	0.197	-
residual error	-	25.1

2.2.3.2 Therapeutic Window of carbamazepine

In order to evaluate the dosing regimens, we will refer to the TW of CBZ, which typically ranges between 4 to 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in a monotherapy context [15, 16]. Nevertheless this was reported as inappropriate for patients of 60 years and older who may present toxicity within the middle to upper therapeutic range [17]. Hence we use here a more restricted range between 4 and 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [18].

2.2.3.3 Set of tested dosing regimens for the selection procedure

Considering the most widely used dosing regimens, namely QD, BID, TID, and QID, we choose a TDD of 600 mg of CBZ as reported in [19]. For the last three regimens, all possibilities of fragmented doses that are multiples of a predetermined unit dose (100 mg here), with hourly-based dosing times, were tested.

2.3 Results

In the following, numerical results as well as graphical representations are used to illustrate the performance of the best regimens in terms of the introduced TIs.

2.3.1 Numerical evaluation of regimen performance

It would be interesting to compare our results with the findings in a previous work [19] where the authors highlighted the adjustment of doses following adverse effects. For this, we here choose the following set of weights $w_{Tox} = 40\%$, $w_{Comb} = 40\%$, $w_{Eff} = 10\%$, and $w_R = 10\%$, to be associated to TI_{Tox} , TI_{Comb} , TI_{Eff} , and TI_R , respectively, to put more emphasis on toxicity.

Table 2.II reports numerical results for the best performing regimens based on Eq. 2.10. The QD has a lower performance for each TI compared to BID, TID and QID. For example, TI_R of QD is 18.4% compared to 41.1%, 46.9% and 46.4% for BID, TID, and QID, respectively.

For time-based TIs, TI_{Eff} and TI_{Tox} , the BID regimen has a better performance

compared to both TID and QID. Indeed, (TI_{Eff}, TI_{Tox}) of BID is (12.9%, 8.7%), compared to (12.5%, 9.1%) and (12.7%, 9%) for TID, and QID, respectively.

For concentration-based TI, TI_R and TI_{Comb} , the TID regimen has a better performance compared to both BID and QID. Indeed (TI_R, TI_{Comb}) of TID is (46.9%, 40.2%) compared to (41.1%, 41.4%) and (46.4%, 40.4%) for BID, and QID, respectively. The overall performance of regimens, calculated for all TIs using Eq. 2.10, enables to select the best one for BID, TID and QID. For example, when assessing the performance within the subset of all BID regimens, the one with 300q12 has an overall performance of 99.682% and is then ranked the first. A similar assessment can be done within the subsets of TID and QID regimens, resulting in an overall performance of 98.790% and 94.095%, respectively for the best ones. However, this (global) overall performance cannot be simply used to compare these three regimens together because their choice using Eq. 2.10 is in fact based on their own subsets of BID, TID, or QID taken separately. A more subtle comparison, will be given below in Section 2.3.3.

Tableau 2.II – Best regimens for BID, TID and QID with their corresponding TIs values

Regimen	dose (mg) time (hour)	QD	BID	TID	QID
		600 0	300 300 0, 12	200 200 200 0, 8, 16	100 200 100 200 0, 5, 12, 17
Time-based TI (hours)	effective time	11	12.9	12.5	12.7
	toxic time	9.5	8.7	9.1	9
Concentration-based TI (%)	R	18.4	41.1	46.9	46.4
	Comb	56.7	41.4	40.2	40.4
Performance (Eq. 2.10)	(%)	-	99.682	98.790	94.095

2.3.2 Graphical representation of regimen performance

Two sets of graphical representations are presented here.

The first includes Figs. 2.3-2.6, in which the left panels depict the steady state concentration-time curve associated to QD, BID, TID and QID, while the right panels depict the probabilities of these regimens with respect to six categories, respectively.

For example, in the left panel of Fig. 2.3, we show the distributions of all steady state concentration-time curves. Based on their density, we were able to calculate and draw their 10 to 90 percentiles lines, using a step of 10 as indicated in the figure. Moreover, we observe that around 50% of these PK profiles are located in TW, as a result of the large PK variability. However, the median curve traverses the TW_{\max} line and enters the toxic zone. This raises concern about the toxic risk of QD regimen. For multiple dosing (BID, TID or QID), the median lines of the best regimen can always remain within TW, which indicates that a frequent administration may be preferred if toxicity is the predominant concern as illustrated in the left panels of Figs. 2.4, 2.5 and 2.6, for BID, TID and QID, respectively.

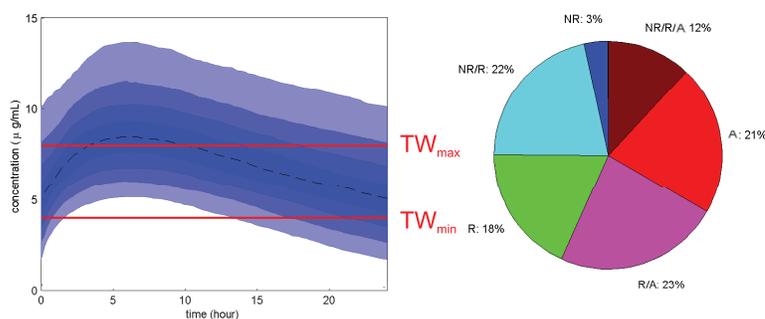


Figure 2.3 – Left : Concentration-time curves at steady state during a 24 hours for the best QD with dose of 600 mg. The middle dotted line represents the median. $TW_{\min} = 4\mu\text{g}/\text{mL}$ and $TW_{\max} = 8\mu\text{g}/\text{mL}$; Right : Probabilities of QD with respect to six categories

In the right panels of Fig. 2.3 and Fig. 2.4, we have $TI_R = 18\%$ and $TI_{Comb} = TI_A + TI_{R/A} + TI_{NR/R/A} = 21\% + 23\% + 12\% = 56\%$ for QD, compared to $TI_R = 41\%$ and $TI_{Comb} = 41\%$ for BID. This indicates an improvement in the probability of both benefit and toxicity when the frequency of administration is increased. Similar results can be observed for TID and QID (Figs. 2.5 and 2.6).

To further characterize the regimen performance, a second set of graphical representations is proposed here based on concentration-based TIs. Figs. 2.7-2.10 depict the performance of QD, BID, TID and QID, respectively. The upper panels show the evolution over 24 hours of percentages of concentrations below (cyan),

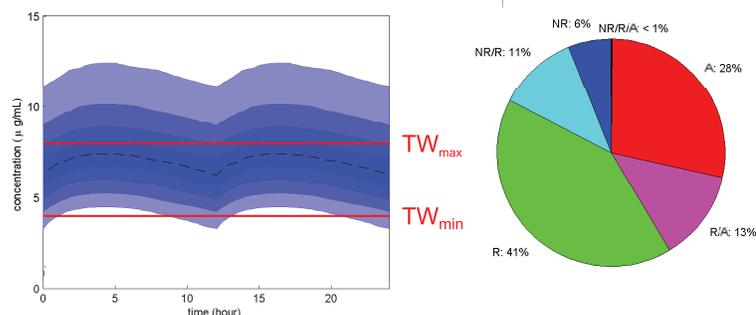


Figure 2.4 – Left : Concentration-time curves at steady state during a 24 hours for the best BID with dose of 600 mg. The middle dotted line represents the median. $TW_{\min} = 4\mu\text{g}/\text{mL}$ and $TW_{\max} = 8\mu\text{g}/\text{mL}$; Right : Probabilities of BID with respect to six categories

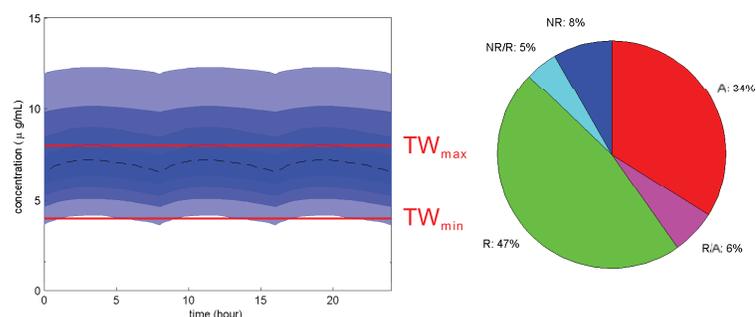


Figure 2.5 – Left : Concentration-time curves at steady state during a 24 hours for the best TID with dose of 600 mg. The middle dotted line represents the median. $TW_{\min} = 4\mu\text{g}/\text{mL}$ and $TW_{\max} = 8\mu\text{g}/\text{mL}$; Right : Probabilities of TID with respect to six categories

within (green), and beyond (red) TW, after the first daily dose, for all PK profiles in each category, namely NR, NR/R, R, R/A, A, and NR/R/A. In the lower panels, the distribution of effective times, *i.e.*, time where drug concentrations are within TW, of all PK profiles in each of the upper panel category are reported. We also note that presentations in the first, third, and fifth figures of the upper and lower panels, included in Fig. 2.7, are, in fact, trivial since they represent the PK profiles entirely below, within and beyond the TW, respectively. They are included for the sake of illustration only for QD regimen, and dropped from Figs. 2.8-2.10.

To illustrate the utility of these graphical representations, we will take Fig. 2.7

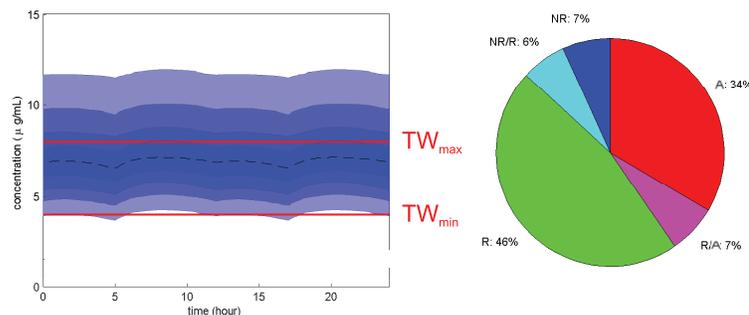


Figure 2.6 – Left : Concentration-time curves at steady state during a 24 hours for the best QID with dose of 600 mg. The middle dotted line represents the median. $TW_{\min} = 4\mu\text{g}/\text{mL}$ and $TW_{\max} = 8\mu\text{g}/\text{mL}$; Right : Probabilities of QID with respect to six categories

as an example. In fact, each part of the upper panels can help identifying critical time zones for PK profiles in each category. If 80% is the threshold over which the regimen leads to toxicity, then, referring to the upper panel of Fig. 2.7, we can see that 0 to 24 hours, 3 to 13 hours, and 4 to 8.5 hours can present toxicity for the categories A, R/A and NR/R/A, respectively. Combining these results with the information of their associated probabilities gives rise to a probability of 56% to be in the toxic zone during the time interval 4 to 8.5 hours, and of 44% to be toxic during the periods of 3 to 4 hours and 8.5 to 13 hours, and of 21% for the remaining daily time, approximately.

This toxicity information could be a significant factor to be taken into account in drug monitoring practice.

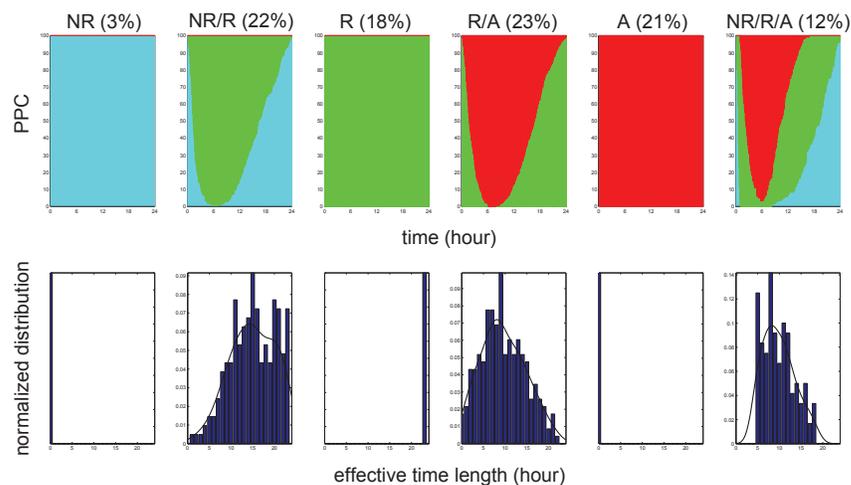


Figure 2.7 – Upper panel : Partition of percentages of concentrations (PPC) of QD vs time, below (cyan), within (green) and beyond (red) TW ; Lower panel : histograms and their associated smooth fitting probability distributions of effective times of the upper therapeutic categories : NR, NR/R, R, R/A, A and NR/R/A, from left to right. In the NR and A categories, all effective times are zero, while in R category, all effective time are 24 h. Each of these three is thus represented by a vertical line.

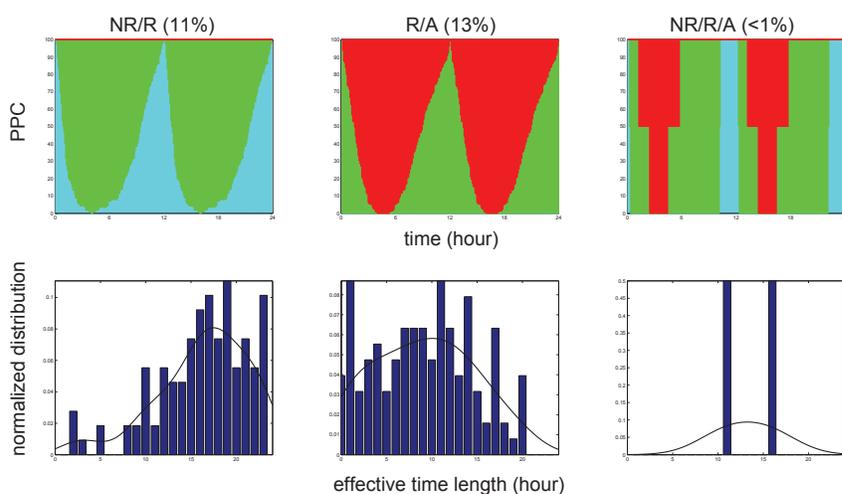


Figure 2.8 – Partition of percentages of concentrations (PPC) of BID vs time, below (cyan), within (green) and beyond (red) TW ; Lower panel : histograms and their associated smooth fitting probability distributions of effective times of the upper therapeutic categories : NR, NR/R, R, R/A, A and NR/R/A, from left to right.

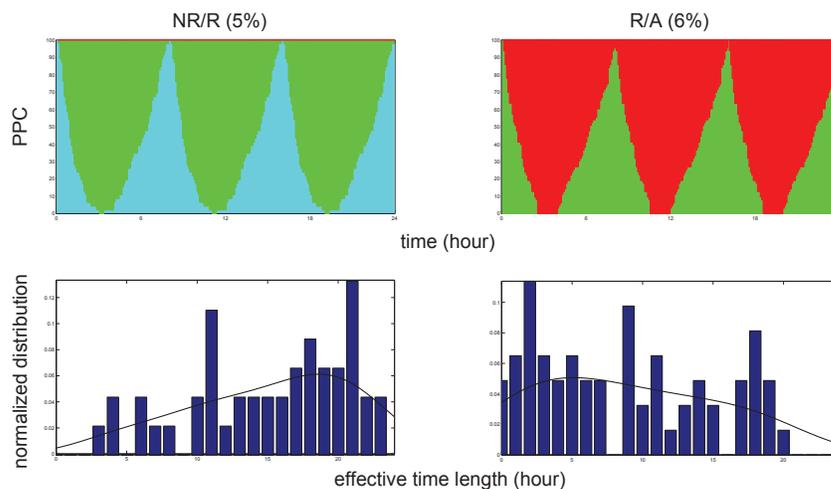


Figure 2.9 – Partition of percentages of concentrations (PPC) of TID in time , below (cyan), within (green) and beyond (red) TW ; Lower panel : histograms and their associated smooth fitting probability distributions of effective times of the upper therapeutic categories : NR, NR/R, R, R/A, A and NR/R/A, from left to right.

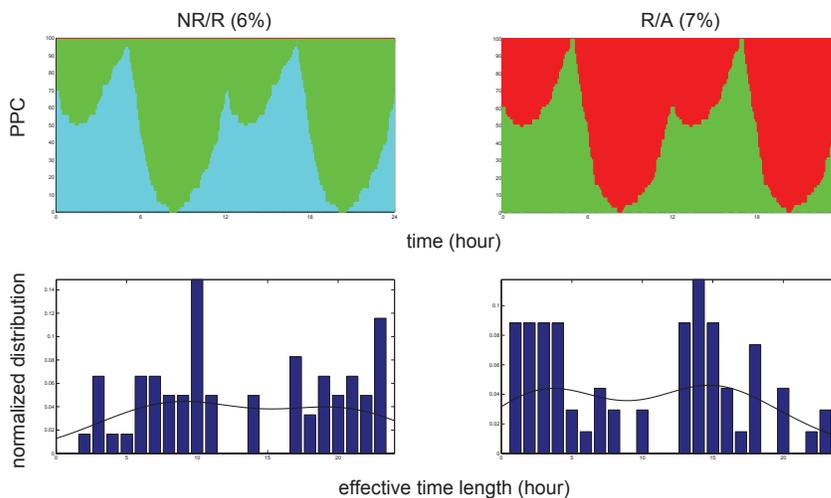


Figure 2.10 – Partition in time of percentages of concentrations (PPC) of QID vs time, below (cyan), within (green) and beyond (red) TW ; Lower panel : histograms and their associated smooth fitting probability distributions of effective times of the upper therapeutic categories : NR, NR/R, R, R/A, A and NR/R/A, from left to right.

2.3.3 Optimal choice of regimens

In the following, we discuss how to choose an optimal regimen among the four best regimens that we have determined above for QD, BID, TID and QID. This should be based on each TI value additional with common sense and pharmacological considerations.

For this end, we summarize in Fig. 2.11 the four TI values of the best QD, BID, TID and QID regimens that were reported in Table 2.II. First, it is clear that, compared to the other regimens, QD has to be excluded since it presents the highest TI_{Comb} and the lowest TI_R , while TI_{Eff} and TI_{Tox} are almost similar for all regimens. Then, BID has similar TI values to TID and QID but clearly has a smaller TI_R , thus can also be refuted. Finally, TID and QID have almost the same TI values and hence TID should be preferred for its convenience.

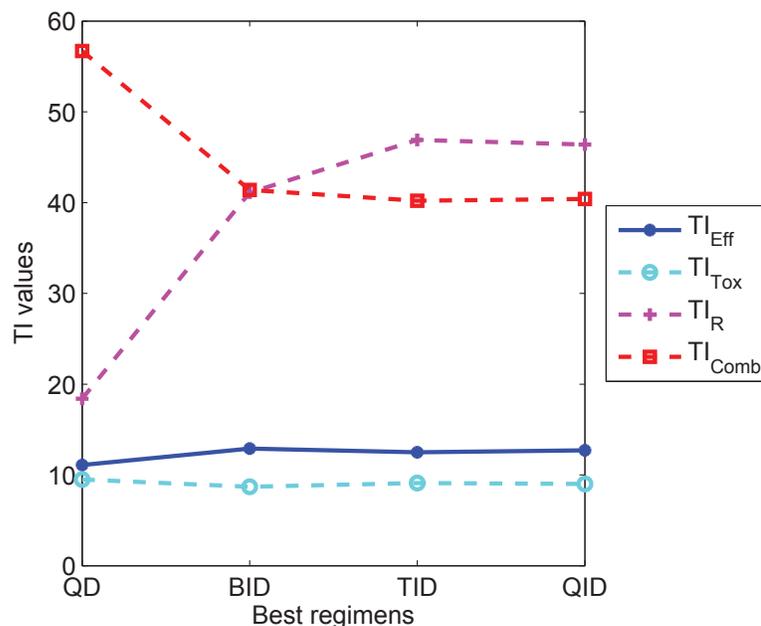


Figure 2.11 – TI values vs. best regimens. Time-based TIs (TI_{Eff} , TI_{Tox}) values are in hours whereas concentration-based TIs (TI_R , TI_{Comb}) values are in percentage.

Remark : So far, different TIs have been discussed for a given dosing regimen. Our methodology can also help to find a set of suitable dosing regimens for a

target therapeutic indicator value. For example, a group of QID regimens has been identified for a target of TI_{Comb} less than 40%, as illustrated in Table 2.III.

Tableau 2.III – Regimens satisfying $TI_{Comb} \leq 40\%$

Regimen	Dose (mg)	Time (h)	$TI_{Tox}\%$
QID	100 200 100 200	0 6 12 18	39.8
QID	200 100 100 200	0 6 9 16	39.8
QID	200 100 100 200	0 7 9 16	39.8
QID	200 100 100 200	0 6 10 16	39.8
QID	200 100 200 100	0 5 12 17	39.8
QID	200 100 200 100	0 6 12 18	39.8
QID	100 200 100 200	0 5 11 17	40.0

2.4 Discussion

Individualisation of therapy is crucial for the optimisation of therapeutic outcomes. However, its practical implementation continues to present challenges for the clinical community. Modeling and simulation approaches have proved to be an effective means that greatly contribute to this aspect [20]. However, these modeling based methods should be dictated by the contextual clinical needs. Indeed, while individual-based strategies can still be gold-standard in many therapeutic contexts [7, 21, 22], a high level of individualisation, which generally involves *in situ* individual blood sampling, is always considered a burden to the health system.

In the current paper, we discuss how the dose adaptation process can capitalize on the potential of Pop-PK approaches, with additional therapeutic considerations. This was realised through the introduction of TIs that account for the probabilistic aspects of Pop-PK models but are in line with the classical metrics of therapy. To illustrate our approach in determining optimal drug regimens, carbamazepine was used as a drug model, with its Pop-PK model previously published in [12]. In fact, this Pop-PK model which was designed with a sub-population of patients of 60 years and older, places our results within the group dosing category. While the TIs

discussed here are defined in reference to TW, other therapeutic target concentrations can be used, as proposed by Holford [23, 24]. This is however beyond the context of the current work. In our analysis, when compared to the reported results for a TW range between 8 and 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 20% more of elderly patients are exposed to toxicity all the time ($Prob_{300q12}(A) = 33.9\%$ vs 9.5% for the reference TW) and 30% more during certain times for the TW ranging from 4 to 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($TI_{Comb} = 40.2\%$ vs 10.9% for the reference TW). This is supported by the suggestion of Rowan *et al* [19] who defined a dose reduction in 31.3% of patients because of side effects, which justifies our choice of a relative narrow TW for which the estimated toxicity increases by 30%.

Our predictions indicate significant changes for concentration-based TIs with increasing dosing frequency, though the results over all regimens, with the exception of QD, remain relatively close (Table 2.II or Fig. 2.11). For BID, 41.1% for TI_R and 41.4% for TI_{Comb} . Similar results are obtained for TID and QID, which are around 47% for TI_R and around 40% for TI_{Comb} . Moreover, both QD and BID regimens exhibit a high probability to belong to the hybrid categories NR/R, and R/A than TID and QID. TID has been found to be the best choice for the studied sub-population especially in terms of efficacy, with 200 mg \times 3, at 0h, 8h and 16h (Table 2.II). This is in agreement with the findings by Rowan *et al* [19].

It is not surprising that the effective time of CBZ is not frequently mentioned in the literature, since it does not really inform the drug regimens performance, as illustrated in Fig. 2.11. However, this concept is especially important for time-dependent antimicrobials, where the time duration of concentrations exceeding the minimum inhibitory concentration or the minimum bactericidal concentration is the major determinant of bacteriologic efficacy of beta-lactam antibiotics. For example, 50% and 90% of the maximal bacterial kill rate were observed when ceftriaxone levels exceeded the minimum bactericidal concentration for only 50% and 60% of dosing intervals, respectively [25]. A future natural application of our approach would be to study constraints using a specific threshold, that is to consider responders as patients who remain within the TW 80% of the time.

Additional to the problem of dose adaptation, our methodology can also be used to address question whether the same amount of dose, when partitioned differently, can always give rise to the same therapeutic effect. Our results showed that this commonly held assumption should be revised because equally dividing a fixed amount of daily dose and administering them at different times does not guarantee the same effect. Indeed, for a TDD of 600 mg, QD has an average TI_{Eff} of 11.1 hours compared to that for BID of 12.9 hours (Table 2.II). This difference is even more pronounced for their TI_R , with 18.4% and 41.1% for QD and BID, respectively (Table 2.II). This issue has previously been addressed in [26] for both time-dependent and concentration-dependent classes of antibiotics. However, this is the first time that this *equivalent dose* concept is introduced within a Pop-PK framework.

2.5 Conclusion

In this paper, a dose adaptation methodology, with the underlying possibility of a uniform dosing for a general population or certain sub-groups, has been proposed and developed. Based on the concept of TW, several therapeutic indices have been revisited and updated in the context of the Pop-PK approach to evaluate the performance of dosing regimens. This allowed us to determine the optimal regimen in terms of doses and dosing times. Moreover, we have shown the great potential of our method to identify flexible dosing regimens that can reach a given therapeutic target.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. Canal, E. Gamelin, G. Vassal, and J. Robert, "Benefits of pharmacological knowledge in the design and monitoring of cancer chemotherapy," *Pathol Oncol Res*, vol. 4, no. 3, pp. 171-8, 1998.
- [2] S. L. Preston, "The importance of appropriate antimicrobial dosing : pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations," *Ann Pharmacother*, vol. 38, no. 9 Suppl, pp. S14-8, Sep 2004
- [3] J. Kang, Y.-S.Park, S.-H.Kim, S.-H.Kim, and M.-Y. Jun, "Modern methods for analysis of antiepileptic drugs in the biological fluids for pharmacokinetics, bioequivalence and therapeutic drug monitoring," *Korean J Physiol Pharmacol*, vol. 15, no. 2, pp. 67-81, Apr 2011.
- [4] J. E. Ray, A. M. Keogh, A. J. McLachlan, and F. Akhlaghi, "Cyclosporin c(2) and c(0) concentration monitoring in stable, long term heart transplant recipients receiving metabolic inhibitors," *J Heart Lung Transplant*, vol. 22, no. 7, pp. 715-22, Jul 2003.
- [5] M. J. Moore and C. Erlichman, "Therapeutic drug monitoring in oncology. Problems and potential in antineoplastic therapy." *Clin Pharmacokinet*, vol. 13, no. 4, pp. 205-227, Oct 1987.
- [6] N. H. G. Holford and T. Buclin, "Safe and effective variability-a criterion for dose individualization," *Ther Drug Monit*, vol. 34, no. 5, pp. 565-8, Oct 2012.
- [7] J. S. McCune, M. J. Bemmer, J. S. Barrett, K. Scott Baker, A. S. Gamis, and N. H. G. Holford, "Busulfan in infant to adult hematopoietic cell transplant recipients : a population pharmacokinetic model for initial and bayesian dose personalization." *Clin Cancer Res*, vol. 20, no. 3, pp. 754-763, Feb 2014. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1960>

- [8] S. Hennig, R. Norris, and C. M. J. Kirkpatrick, "Target concentration intervention is needed for tobramycin dosing in paediatric patients with cystic fibrosis—a population pharmacokinetic study." *Br J Clin Pharmacol*, vol. 65, no. 4, pp. 502-510, Apr 2008. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03045.x>
- [9] H. Marouani, A. Zografidis, and A. Iliadis, "Kinetic nomograms assist individualization of drug regimens." *Clin Pharmacokinet*, vol. 50, no. 12, pp. 773-779, Dec 2011. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.2165/11594000-000000000-00000>
- [10] A. J. Galpin and W. E. Evans, "Therapeutic drug monitoring in cancer management." *Clin Chem*, vol. 39, no. 11 Pt 2, pp. 2419-2430, Nov 1993.
- [11] M. Bialer, R. H. Levy, and E. Perucca, "Does carbamazepine have a narrow therapeutic plasma concentration range?" *Ther Drug Monit*, vol. 20, no. 1, pp. 56-59, Feb 1998.
- [12] B. Punyawudho, E. R. Ramsay, R. C. Brundage, F. M. Macias, J. F. Collins, and A. K. Birnbaum, "Population pharmacokinetics of carbamazepine in elderly patients." *Ther Drug Monit*, vol. 34, no. 2, pp. 176-181, Apr 2012. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0b013e31824d6a4e>
- [13] E. D. McQueen, "Pharmacological basis of adverse drug reactions." In : Avery Gs, pp. 161-92, 1976.
- [14] D. D. Miller, L. A. Hershey, J. P. Duffy, D. R. Abernethy, and D. J. Greenblatt, "Serum haloperidol concentrations and clinical response in acute psychosis." *J Clin Psychopharmacol*, vol. 4, no. 6, pp. 305-310, Dec 1984.
- [15] R. D. Scheyer and J. A. Cramer, "Pharmacokinetics of antiepileptic drugs." *Semin Neurol*, vol. 10, no. 4, pp. 414-421, Dec 1990. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1063986>

- [16] FDA, "Tegretol (carbamazepine) label,"
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/drugsafetynewsletter/ucm148017.pdf>, [February 27th 2014].
- [17] G. Bergey, A. Bimbaum, F. Caserta, F. JA, J. French, and I. Leppik, "Diagnosis and treatment selection in elderly patients with epilepsy." *Advanced Studies in Medicine*, vol. 6(3 C), pp. S195-S209, 2006.
- [18] S. D. Shorvon, D. Chadwick, A. W. Galbraith, and E. H. Reynolds, "One drug for epilepsy." *Br Med J*, vol. 1, no. 6111, pp. 474-476, Feb 1978.
- [19] A. J. Rowan, R. E. Ramsay, J. F. Collins, F. Pryor, K. D. Boardman, B. M. Uthman, M. Spitz, T. Frederick, A. Towne, G. S. Carter, W. Marks, J. Felicetta, M. L. Tomyanovich, and V. A. C.S.G., "New onset geriatric epilepsy : a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine." *Neurology*, vol. 64, no. 11, pp. 1868-1873, Jun 2005.
- [20] R. L. Lalonde, K. G. Kowalski, M. M. Hutmacher, W. Ewy, D. J. Nichols, P. A. Milligan, B. W. Corrigan, P. A. Lockwood, S. A. Marshall, L. J. Benincosa, T. G. Tensfeldt, K. Parivar, M. Amantea, P. Glue, H. Koide, and R. Miller, "Model-based drug development." *Clin Pharmacol Ther*, vol. 82, no. 1, pp. 21-32, Jul 2007. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100235>
- [21] R. Garraffo, A. Iliadis, J. P. Cano, P. Dellamonica, and P. Lapalus, "Application of Bayesian estimation for the prediction of an appropriate dosage regimen of amikacin." *J Pharm Sci*, vol. 78, no. 9, pp. 753-757, Sep 1989.
- [22] E. el Desoky, J. Meinshausen, K. Bhl, G. Engel, A. Harings-Kaim, B. Drewe-low, and U. Klotz, "Generation of pharmacokinetic data during routine therapeutic drug monitoring : Bayesian approach vs. pharmacokinetic studies." *Ther Drug Monit*, vol. 15, no. 4, pp. 281-288, Aug 1993.
- [23] N. H. Holford, "Target concentration intervention : beyond y2k." *Br J Clin Pharmacol*, vol. 48, no. 1, pp. 9-13, Jul 1999.

- [24] N. H. Holford, "Target concentration intervention : beyond y2k." *Br J Clin Pharmacol*, vol. 52 Suppl 1, pp. 55S-59S, 2001.
- [25] D. R. Andes and W. A. Craig, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis." *Infect Dis Clin North Am*, vol. 13, no. 3, pp. 595-618, Sep 1999.
- [26] J. Li and F. Nekka, "A rational quantitative approach to determine the best dosing regimen for a target therapeutic effect. A unified formalism for antibiotic evaluation." *Journal of Theoretical Biology*, vol. 319, pp. 88-95, Feb 2013.

CHAPITRE 3

AN EVALUATION APPROACH FOR THE PERFORMANCE OF DOSING REGIMENS IN ADHD TREATMENT

Le contexte théorique, mathématique et clinique de la méthodologie développée dans cette thèse a été décrit dans le chapitre précédent et constituent le coeur de notre approche tout en servant de support pour l'approche développée dans le présent chapitre. Suite à un travail de collaboration avec une équipe de psychiatres, l'algorithme présenté dans le chapitre précédent, a été modifié et enrichi de nouveaux éléments pour permettre l'optimisation du régime d'administration *a priori* du méthylphénidate dans le traitement des enfants atteints du Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité. Cet algorithme, tenant compte des activités et besoins spécifiques de l'enfant, permet ainsi d'optimiser la dose journalière totale, son fractionnement en matière de doses et de temps d'administration associés. En outre, un nouvel indicateur thérapeutique, le *Roller Coaster Effect*, a été ajouté pour répondre à une réalité clinique, observée lors de l'utilisation des stimulants en thérapie. L'algorithme d'optimisation a été modifié pour en faire une réalisation concrète sous forme d'application web afin de permettre aux cliniciens de tester différents régimes d'administration du méthylphénidate, de visualiser leur profil pharmacocinétique et d'évaluer leur performance associée. Ce travail a été soumis dans *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* (Guillaume Bonnefois, Philippe Robaey, Olivier Barrière, Jun Li, Fahima Nekka.)

An Evaluation Approach for the Performance of Dosing Regimens in ADHD Treatment

Guillaume Bonnefois, MSc¹, Robaey P, MD, PhD^{2,3,4}, Olivier Barrière, PhD⁵, Jun Li, PhD¹, Fahima Nekka, PhD¹

¹Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO), Ottawa, Ontario, Canada

³ Department of psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

⁴ Département de psychiatrie, Université de Montréal, Montréal, Québec Canada

⁵ InVentiv Health Clinical, 5260 Boulevard Décarie, Montréal, QC H3X 2H9

Abstract

Objective : Stimulant medications, with methylphenidate as the main agent, are the most prescribed for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder, a neurodevelopmental disorder diagnosed in 5% of children worldwide. While their use dates back to the sixties, it still represents real challenges for clinicians concerned with adaptation of the therapeutic regimens to children's daily activities. To get the best benefit from stimulant drugs, their daily administrations should be balanced in terms of doses and timing to accommodate children's daily and evening constraints.

Methods : In the current paper, accounting for day-to-day children's activities and using up-to-date pharmacokinetic knowledge of methylphenidate, we propose a computational approach for the identification of the most suitable dosing regimens of immediate release formulations of methylphenidate. To assess the performance of these regimens, various therapeutic indicators accounting for clinical constraints are proposed.

Results : A web-based interface that can serve as an educational tool for clinicians and patients has been developed based on the proposed approach for the evaluation of dosing regimens. Comparison of those optimal regimens identified by

our method with the well-accepted regimens indicates that there is still room for improvement in the current practice.

Conclusion : The developed approach and its associated web-based interface provide an efficient way to adapt the methylphenidate regimens to children's daily activities.

3.1 Introduction

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common chronic childhood neurodevelopmental disorders, which has a worldwide prevalence of about 5%, stable across the last three decades (Polanczyk et al. 2007, Polanczyk et al. 2014). ADHD is primarily characterized by developmentally inappropriate, pervasive and impairing inattention, impulsiveness and restlessness. It begins in childhood and affects 3 - 9% of school aged children, including 30% of pediatric outpatient referrals (Thompson et al. 2013) and 2.5% of adults (Simon et al. 2009). Stimulants are the leading medications for ADHD, with a significant growth in their prescription over the last two decades, especially in the U.S., raising concerns and critics of overprescription (Garfield et al. 2012).

Methylphenidate (MPH) is the most prescribed psychostimulant for ADHD treatment (Kimko et al. 1999; Greenhill et al. 2002). By blocking the dopamine and norepinephrine transporters, MPH stimulates the increase of synaptic dopamine and norepinephrine concentrations. Oral effective doses of 0.25 mg/kg and 1 mg/kg are estimated being able to respectively block 50% and 75% of the dopamine transporter (Volkow et al. 1997; Volkow et al. 1998; Spencer et al. 2006). By tracking changes in behavioural response with a high degree of temporal resolution, it was possible to demonstrate a tight correspondence between the clinical response and the plasma levels of d-MPH (Teicher et al. 2006). In the early 2000s, different long acting preparations were developed with the aim to replace the inconvenient frequent dosing (2 to 3 times a day) of short acting forms by a single dose to meet the children's needs for a whole day (Stein et al. 1996). These single-

daily dose strategies were quickly accepted. However, clinical experience indicates that pre-designed pharmacokinetic (PK) profiles of these drug formulations do not always fit the children's specific needs at different periods (morning routine, bus transportation, homework, bed time). Therefore prescribers started to combine the use of long acting preparations with short acting ones in order to obtain optimal therapeutic outcomes (Zelnik et al. 2015). However this practice still relies heavily on prescribers' personal experience and best guesses, which is prone to errors, and associated risks of side effects, despite the large MPH safety margin.

Model-based solutions can be used as complementary tools to assist the clinician in finding the best therapeutic strategies for dose and time schedules. This practice is likely to have a preponderant influence in the coming years and might become the main alternative for dose selection in the near future (FDA 2001). The Population Pharmacokinetics (Pop-PK) approach, widely accepted as an effective approach to model relationships between drug input, exposure and effects by taking into account the inter- and intra-individual variability, provides a convenient platform for dose adaptation (Sheiner et al. 1979).

In the context of ADHD treatment with MPH, we here propose a computational strategy that uses advanced modeling and simulation techniques to accommodate patient's specific needs and clinical constraints. As an initial step, this paper focuses on the optimization of prescribing multiple daily administration of immediate release (IR) MPH over a typical child's day. Using a previously reported computational strategy, we reformulated several therapeutic indicators (TIs) for the evaluation of a drug regimen's performance in terms of the daily disposition of doses and timings, by adapting them to the situation of ADHD treatment with MPH (Bonnefois et al. 2015). To maximize the outreach to the ADHD community, we materialized our computational strategy into a web-based version that supports numerical and graphical outputs in order to assist clinicians in their evaluation of the performance of MPH regimens.

The paper is organized as follows. In Materials and Methods Section, we detail the computational methodology of our daily drug regimen selection in terms of dose

partitions and associated timings. Several TIs are introduced for the evaluation of drug regimen performance. In Results Section, we show how the performance of MPH regimens can be optimized and measured using numerical and graphical results. Concerned with practical utility, we have developed a web-based application which is also presented herein. Applicability and benefits of our methodology, both in clinical practice and drug development process, are discussed in the last Section.

3.2 Material and Methods

3.2.1 Pop-PK model of methylphenidate

A one compartment Pop-PK model with first order absorption and elimination was developed using NONMEM VII, level 3.0 (Beal et al. 2009) to describe the PK of IR formulations of MPH (Ritalin[®]) using data from a population of 44 male adult subjects receiving single oral doses, 26 with a dose of 10 mg and 18 of 20 mg. The descriptive statistics are reported in Table 3.I.

	IR formulation		
	10 mg	20 mg	10 mg or 20 mg
Subjects	26	18	44
Range (yrs)	18-35	18-37	18-37
Mean (yrs)	25.58	24.33	25.07
SD (yrs)	4.93	4.47	4.74

Tableau 3.I – Characteristics of the studied population. SD : standard deviation

Exponential inter-individual variability is modeled for PK parameters, while the proportional error model is used to describe the unexplained residual error. A lag time is added for the delay of absorption. Moreover, since a large correlation is found between apparent clearance (CL/F) and apparent volume (V/F), a constant parameter θ is included to describe this correlation (Eq 1a and 1b).

No information on covariates was available. The estimation of Pop-PK parameters and the associated variability are reported in Table 3.II.

Parameters	Typical value	Variability (CV%)
CL/F (L/h)	254	47.1
V/F (L)	949	45
Ka (h^{-1})	1.72	64.4
Alag (h)	0.442	7.6
θ	0.922	-
residual error (%)	-	17.3

Tableau 3.II – Estimated parameter values of Pop-PK model of IR MPH. TV : typical value; CV : coefficient of variation; CL : clearance; V : apparent volume of distribution; Ka absorption rate constant; θ , correlation between CL and V

3.2.2 Dosing regimens

The design of MPH dosing regimens has to account for clinical constraints and children's daily activities. More precisely, the prescriber has to consider school schedule, homework and family routines when determining the time of the first daily administration, the total daily dose (TDD) as well as its fractioning over the day.

3.2.2.1 Time of the first daily administration

The first administration of a day should take place in the period T from 6 :00 to 8 :00 am, which corresponds to children's morning activities such as waking up, having breakfast, hygiene, dressing up and leaving for school. Our method allows to test different periods T and to visualize their impact on the regimen performance.

3.2.2.2 Total Daily Dose

In the current work, we use 0.25-1 mg/kg as the range of TDD, with dose escalation of 0.25 mg/kg. Thus, four categories of TDD adjusted by weight (WT) are obtained :

$$\text{TDD} = \{0.25, 0.5, 0.75, 1\} \times \text{WT} \quad (3.1)$$

In clinical practice, TDD has to be rounded to the closest available dose. In the case of MPH, all available doses should be multiples of 5 mg (available dose unit). For example, for a patient of 26 kg, the minimum TDD is $0.25 \times 26 = 6.5$ mg, giving rise to a prescribed dose of 5 mg.

3.2.2.3 Fractioning of TDD

IR MPH is often administered using BID or TID regimens. Therefore we can define a dosing regimen on a daily basis :

$$\text{Regimen} = (\mathbf{D}, \boldsymbol{\tau}) \quad (3.2)$$

where

$$\begin{aligned} \mathbf{D} &= (D_1, D_2) \text{ or } (D_1, D_2, D_3) \\ \boldsymbol{\tau} &= (\tau_1, \tau_2) \text{ or } (\tau_1, \tau_2, \tau_3) \quad \tau_1 < \tau_2 < \tau_3 \end{aligned}$$

Each pair (D_i, τ_i) represents a dose and its corresponding administration time. For a fixed TDD, we have

$$\text{TDD} = \sum_{i=1}^k D_i \quad (3.3)$$

where $k = 2$ or 3 for BID or TID, respectively.

3.2.3 Selection of dosing regimens

Different dosing regimens produce different PK profiles, which can induce different therapeutic effects. For this, we adapted previous TIs to evaluate the performance of a dosing regimen, in terms of TDD, its fractioning and schedule (Bonnefois et al. 2015). This allows identification of an optimal dosing regimen. For that purpose, we also designed an algorithm to search, in the plane of dose and time, and select the best TDD and its corresponding regimen.

3.2.3.1 PK Target.

The minimum effective concentration of MPH corresponds to an average plasma concentration of 6 ng/mL, obtained with a dose of 0.25 mg/kg (Volkow et al. 1998; Spencer et al. 2006). It has been reported that a dopamine transporter occupancy of 70% in healthy subjects corresponds to a range of plasmatic MPH concentrations of 15 - 20 ng/mL. Therefore, the target therapeutic window (TW) of MPH is set to a range of 6 to 20 ng/mL (Spencer et al. 2006; Spencer et al. 2012; Costa et al. 2013).

Additional to these pharmacological considerations, the use of MPH can be subject to children's daily activities. Indeed, it is expected to maintain MPH therapeutic effect for a total typical period from 8 :00 am to 6 :00 pm, to cover school time and after school (transportation, homework). Moreover, a dose as low as 0.5 mg/kg has been shown to delay sleep start time and decrease sleep duration in a double-blind, placebo controlled, randomized crossover study (Santisteban et al. 2014). Therefore, it is important to have MPH concentration as low as possible, below 6 ng/mL, just before bed time.

All these constraints on drug concentration and timing led us to define two rectangular zones in the time-concentration plane, referred to as therapeutic boxes (TB), as illustrated in Figure 3.1. The day TB (TB_D) is further divided into TB_{D1} and TB_{D2} , referring to AM and PM constraints. A dosing regimen is evaluated in terms of the occurrence of its PK profiles within these boxes.

Moreover, the Roller Coaster effect (RCE), which refers to the drug effects waxing and waning in correspondence with the peaks and troughs following each administration, should be considered. Usual strategies to avoid RCE and its temporary increase of ADHD symptoms (irritability, restlessness ...) include administering closer in time, giving a smaller dose shortly after the larger one, or switching to a longer acting stimulant. Reducing the RCE by minimizing the plasma concentration fluctuations over time has also been included in our selection of dosing regimens.

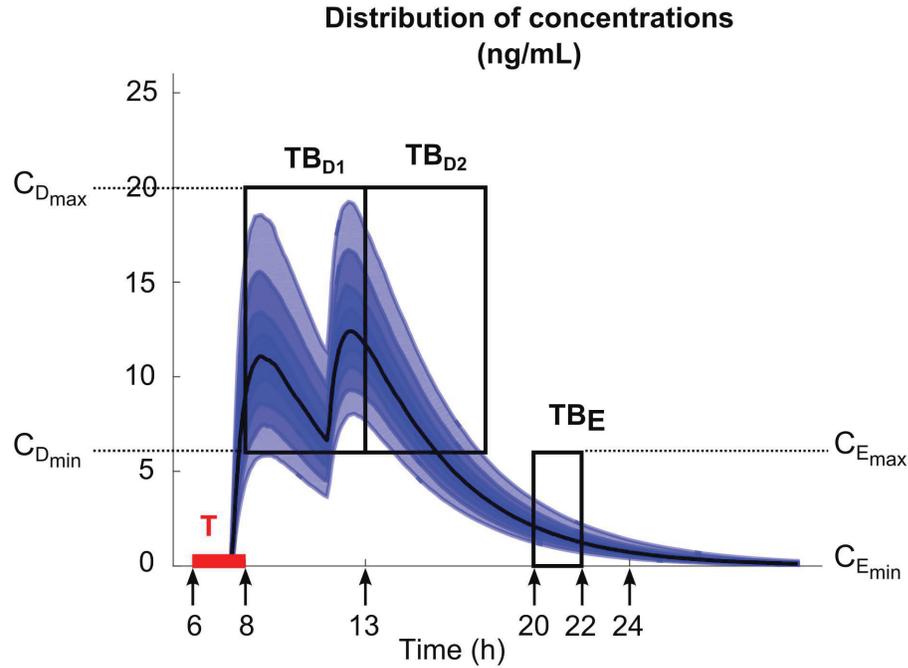


Figure 3.1 – Overview of therapeutic boxes over time. The three black outline boxes illustrate day TB (TB_D) divided into an AM box (TB_{D1}) and a PM box (TB_{D2}) and evening TB (TB_E). Arrows from left to right refer to : t_s , t_e ($=t_{sD1}$), t_{eD1} ($=t_{sD2}$), t_{eD2} , t_{sE} , t_{eE} . $TB_{D1}=[t_{sD1}, t_{eD1}] \times [C_{Dmin}, C_{Dmax}]$, $TB_{D2}=[t_{sD2}, t_{eD2}] \times [C_{Dmin}, C_{Dmax}]$, $TB_E=[t_{sE}, t_{eE}] \times [C_{Emin}, C_{Emax}]$. For the TB_{D1} and TB_{D2} , $C_{Dmin}=6$ ng/mL, $C_{Dmax}=20$ ng/mL. For the AM period, $t_{sD1}=8:00$ am, $t_{eD1}=1:00$ pm. For the PM period, $t_{sD2}=1:00$ pm, $t_{eD2}=6:00$ pm. For the TB_E , $t_{sE}=8:00$ pm, $t_{eE}=10:00$ pm and $C_{Emin}=0$ ng/mL, $C_{Emax}=6$ ng/mL. The thick red line shows the range of the first administration time noted T, from $t_s=6:00$ am to $t_e=8:00$ am

3.2.3.2 Criteria for dosing regimen performance

To evaluate the performance of dosing regimens, we propose two classes of TIs, in terms of time or concentration :

Time-based therapeutic indicators :

In this class, the effective time TI (TI_{Eff}) refers to the percentage of time during which steady-state MPH concentrations remain within the therapeutic boxes

(TBs). Mathematically, for the i^{th} patient, the drug concentration time curve ($C_i(t)$) and a time period $\mathcal{P} = [a, b]$, can be expressed according to Equation 3.4.

$$\begin{aligned} TI_{Eff_{\mathcal{P}}}(C_i)(\%) &= 100 \times \frac{Length\{t : C_i(t) \in TB_{\mathcal{P}}\}}{b - a} \\ &= 100 \times \frac{\int_a^b \chi_{TB_{\mathcal{P}}}(C_i(t))dt}{b - a} \end{aligned} \quad (3.4)$$

Thus for the school time, starting at 8 :00 am and ending at 6 :00 pm, \mathcal{P} corresponds to $D = [8 :00 \text{ am}, 6 :00 \text{ pm}]$, $TB_D = [8 :00 \text{ am}, 6 :00 \text{ pm}] \times [6 \text{ ng/mL}, 20 \text{ ng/mL}]$. When separated in AM and PM periods, we have $TB_{D1} = [8 :00 \text{ am}, 1 :00 \text{ pm}] \times [6 \text{ ng/mL}, 20 \text{ ng/mL}]$ and $TB_{D2} = [1 :00 \text{ pm}, 6 :00 \text{ pm}] \times [6 \text{ ng/mL}, 20 \text{ ng/mL}]$. For the evening period starting at = 8 :00 pm and ending at = 10 :00 pm. \mathcal{P} correspond to $E = [8 :00 \text{ pm}, 10 :00 \text{ pm}]$, and $TB_E = [8 :00 \text{ pm}, 10 :00 \text{ pm}] \times [0 \text{ ng/mL}, 6 \text{ ng/mL}]$.

A given drug regimen can induce different PK profiles due to the PK variability. The performance of this regimen can thus be evaluated by averaging the performance over N simulated individual PK profiles :

$$TI_{Eff_{\mathcal{P}}}(Regimen) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N TI_{Eff_{\mathcal{P}}}(C_i). \quad (3.5)$$

with N high enough (1000 in the current paper).

Concentration-based therapeutic indicators :

As adopted in a previous work (Bonnefois et al. 2015), we make use of the three zones below, within, or beyond TW, to refer to non-effective, effective, or toxic zones, respectively. The concentration-based TIs are defined based on the categorization of individual PK profiles with respect to these zones. There are at most 6 exclusive categories, with 3 simple and 3 hybrid ones. An individual PK profile belongs to the simple category of non-responders (NR), responders (R), or adverse-responders (A) if its concentration time curve completely stays within the non-effective, effective, or toxic zone, respectively. If the concentration-time course goes

through more than two zones, the hybrid category of non-responders/responders (NR/R), responders/adverse-responders (R/A), or non-responders/responders/adverse-responders (NR/R/A) are used. The criteria for categorization of a PK profile are described in Figure 3.2. For example, a PK profile will be included in R if the time it remains in non-effective and toxic zones is less than 20% of the considered time period, thus it stays in the effective zone more than 80% of time. In the following we will choose a threshold of 80% since an effective time of 100 % is unrealistic in practice. This threshold can eventually be changed to accommodate different therapeutic contexts.

We can evaluate the proportion of those N PK profiles generated from a given drug regimen and the underlying PK variability that belong to each of the mentioned six categories (CAT). This evaluation gives rise to the probability for a given dosing regimen to be associated to a category CAT :

$$Prob_{Regimen}(CAT) = \frac{1}{N} \times \text{number of PK profiles belonging to CAT} \quad (3.6)$$

where CAT is one of $\{R, A, NR, R/A, NR/R, NR/R/A\}$.

For the purpose of ADHD therapy, we will define two concentration-based TIs delimited to three specific time periods, AM, PM, and E, in order to account for the trade-off between efficacy and side effects in a day. Mathematically, they are formulated for responders R as :

$$TI_{R\mathcal{P}}(Regimen) = Prob_{Regimen}(R_{\mathcal{P}}) \quad (3.7)$$

As mentioned above, \mathcal{P} can be D1 or D2, and E, with effective zones of [6 ng/mL, 20 ng/mL] and [0 ng/mL, 6 ng/mL[, which correspond to therapeutic boxes TB_{D1} or TB_{D2} and TB_E , respectively.

Therapeutic indicator for RCE : Additional to time-based and concentration-based TIs, we also propose a new TI for the evaluation of the RCE for the PK profile C_i of the i^{th} individual :

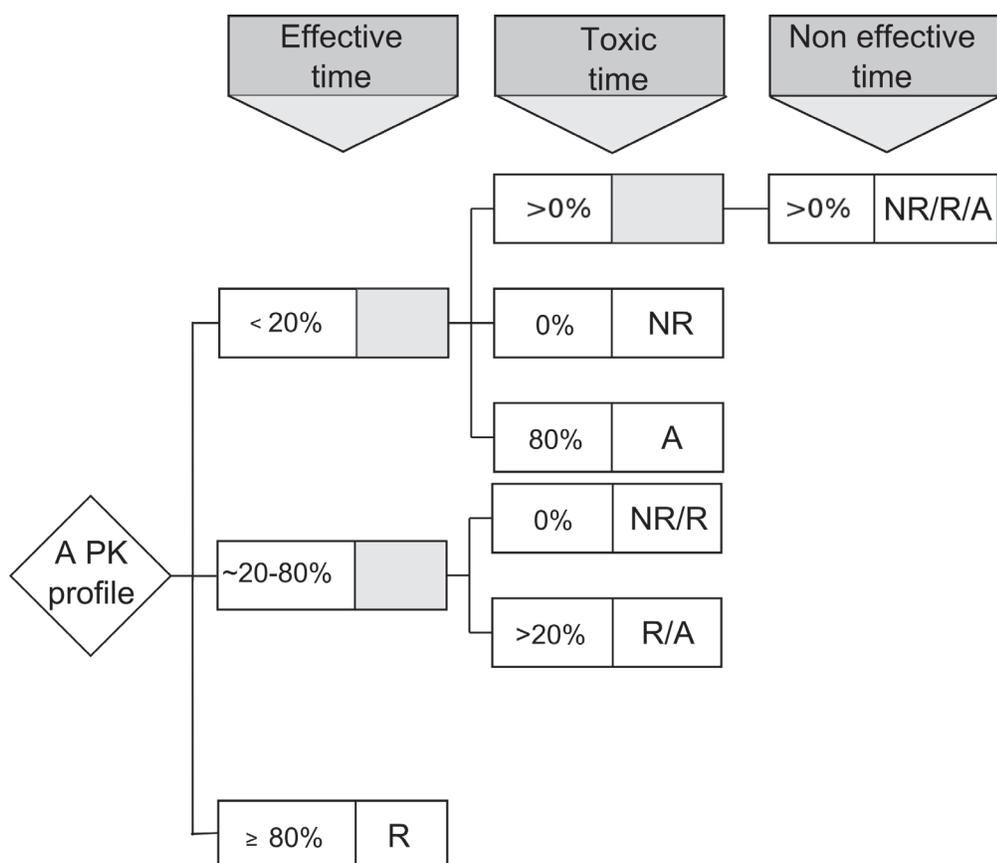


Figure 3.2 – Categorization of an individual PK profile regarding the time it spends in the effective, toxic and non-effective zones.

$$TI_{RCE}(C_i)(\%) = 100 \times \frac{1}{k-1} \sum_{j=1}^{k-1} \frac{\max_{t \in [\tau_j, \tau_{j+1}]} C_i(t) - C_i(\tau_{j+1})}{\max_{t \in [\tau_j, \tau_{j+1}]} C_i(t)} \quad (3.8)$$

where $\max C_i(t)$ is the maximum value of C_i over the dosing interval $t \in [\tau_j, \tau_{j+1}]$ and $k = 2$ or 3 for BID and TID, respectively.

Then the performance of a given regimen can be evaluated by averaging the of N simulated PK profiles :

$$TI_{RCE}(Regimen) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N TI_{RCE}(C_i) \quad (3.9)$$

TIs used in this paper are summarized in Figure 3.3.

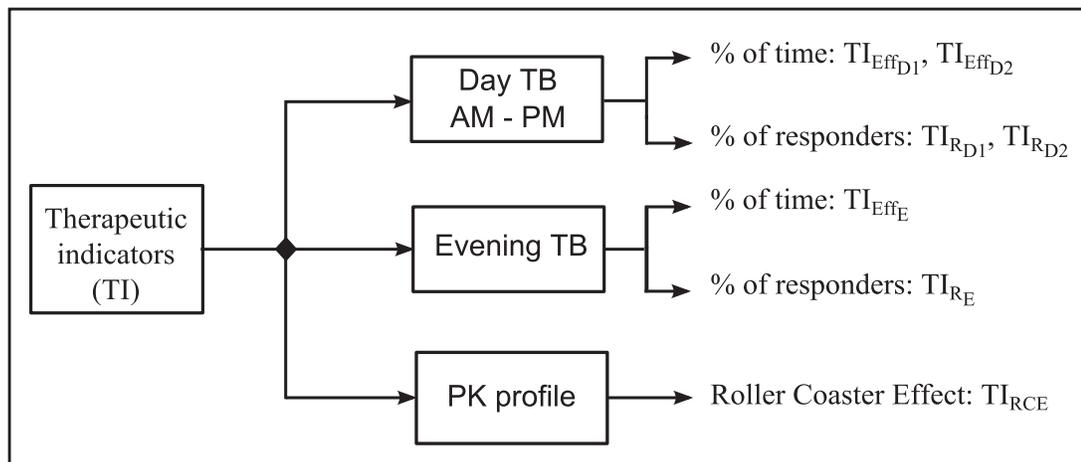


Figure 3.3 – TIs used for the evaluation of a dosing regimen of MPH.

3.2.3.3 Selection of the best regimen

Based on the quantitative evaluation of a dosing regimen described above, we can exhaustively go through a set of potential drug regimens to find those that maximize or minimize the above TIs. In the current context of ADHD therapy, TI_{EffD} , TI_{EffE} , TI_{RD} and TI_{RE} have to be maximized while TI_{RCE} has to be minimized. To select the best regimen, a mono-objective approach would target a particular TI by determining the regimen that maximizes (or minimizes) this

TI, through testing all possible fractionated doses and dosing times. However, it is preferable to use a multi-objective approach that combines these mono-objectives of TIs by assigning different weights “left to the discretion of practitioners”. The performance of each dosing regimen is then given by :

$$\text{Performance}(\text{Regimen}) = \sum_{i \in I} w_i \begin{cases} \frac{\max(\text{TI}_i(\cdot)) - \text{TI}_i(\text{regimen})}{\max(\text{TI}_i(\cdot)) - \min(\text{TI}_i(\cdot))} & \text{for minimization} \\ \frac{\text{TI}_i(\text{regimen}) - \min(\text{TI}_i(\cdot))}{\max(\text{TI}_i(\cdot)) - \min(\text{TI}_i(\cdot))} & \text{for maximization,} \end{cases} \quad (3.10)$$

where $\max(\text{TI}_i(\cdot))$ and $\min(\text{TI}_i(\cdot))$ are the maximum and minimum of TI_i for all considered regimens, $I = \{\text{Eff}_D, \text{Eff}_E, R_D, R_E, RCE\}$ and w_i are weights with $\sum_{i \in I} w_i = 1$.

The mono-objective approach provides a best regimen for each TI. However we cannot expect to have such a unique regimen fulfilling all mono-objectives at the same time. Thus the multi-objective approach to evaluate regimen performance is a more rational choice.

3.2.3.4 A web-based application

An exhaustive testing of possible combinations of doses and timings is time-consuming. Hence we have developed a web-based application that requires less computational time and provides an educational tool for clinicians and parents to select and visualize the performance of dosing regimens, Screen captures of this web-interface are shown in Figure 3.4.

The left side of Figure 3.4 is the input part, which consists of four blocks : 1. Dosing regimen constraints ; 3. Weighting assignment ; 4. Advanced parameters such as concentration ranges and effective time threshold. The right side of Figure 3.4 is the output part, which displays numerical and graphical performance results, as

will be explained in Results Section.

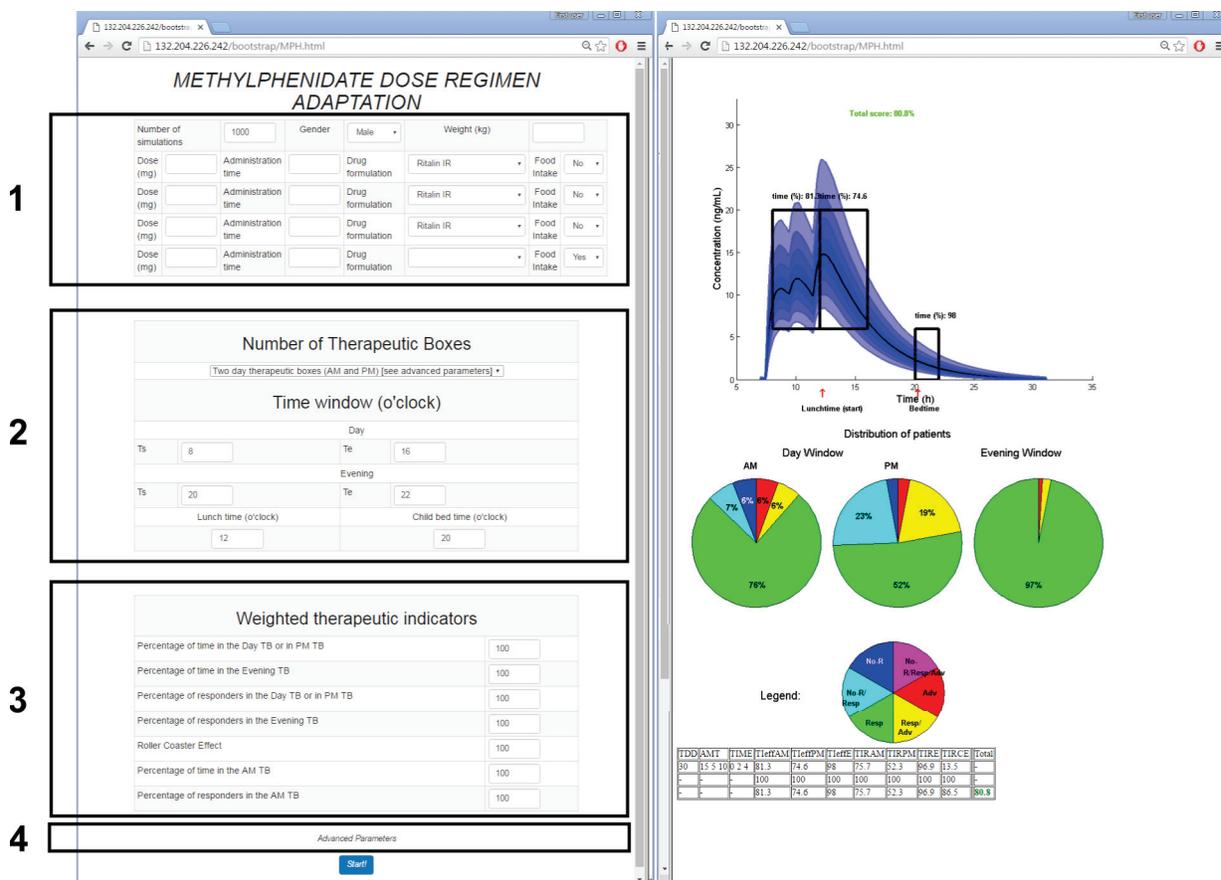


Figure 3.4 – Screen capture of the web-based application. Left image includes blocks to be filled by the user : in block 1, patient covariates and the tested regimen (dose and time), in block 2, the time constraints, in block 3, weight values for different therapeutic indicators, in block 4, advanced parameters as the concentration ranges of therapeutic boxes and the desired threshold. Right image reports numerical and graphical representations of the performance of a given dose regimen.

All algorithms are programmed in Matlab (MathWorks, version 2015b) and compiled into an executable file that can be implemented on any web server.

3.3 Results

Numerical results and graphical representations are used to show the performance of the obtained optimal regimens for different types of prescriptions such as

BID and TID. In the following section, we will illustrate the developed approach through two avenues : finding the best regimen by fractioning a fixed TDD, given daily patient constraints, and improving the performance of a regimen by changing daily dose and time schedule.

3.3.1 Fractioning of a fixed TDD

To find the best regimens by fractioning a fixed TDD and illustrate their performance, we consider a typical example of a $7 \frac{1}{2}$ year-old boy weighing 26 kg, for whom the TDD could range from 5 to 40 mg. Here is his daily routine : he wakes up at 7 : 00 am and starts school at 9 : 00 am. At 12 : 00 he goes back home for lunch, is back to class at 1 : 00 pm. School is over at 3 : 00 pm. He goes to the homework club until 3 : 30 pm. Then he gets home by 4 : 00 pm and then plays for an hour. Supper is at 6 : 00 pm and his bedtime routine starts at 7 : 30 pm in order to get into bed at 8 : 00 pm. During this school/home-work/transportation time (8 : 00 am - 6 : 00 pm), the expected concentration should be between the minimum effective concentration = 6 ng/mL and the maximum effective concentration = 20 ng/mL. During the evening period (8 : 00 pm - 10 : 00 pm), the concentrations are expected to remain below = 6 ng/mL, as depicted in Figure 1.

To determine the best regimen of BID and TID, we adopted an exhaustive search for all possible administration times and fragmented doses. Since the minimum available unit dose of IR MPH is 5 mg, all fragmented doses should be multiples of 5 mg. Moreover, since absorption of IR MPH is rapid and the time to the peak of blood concentration (t_{\max}) is between 1 and 3 hours (Faraj et al. 1974 ; Srinivas et al. 1992), hourly based administration times were chosen in the search process. In this example, equal weights have been attributed to all seven TIs for the sake of simplicity. Equation 7 is used to evaluate and compare the performance between dosing regimens.

3.3.2 Numerical evaluation of regimen performance

The best BID and TID regimens found through the search process are reported in Table 3, along with their respective TI values and performance. As expected, TID regimen shows higher TI values and a better overall performance compared to BID (81.5% vs 73.3%). This finding complies with the usual practice of frequent, 3 to 5 daily administrations (Mendelkin. 2013). However, if the tolerance threshold for the regimen's performance is relaxed to 70% for example, then BID could be a viable alternative, depending on patient and caregivers' preferences.

	BID	TID
dose (mg)	20, 15	15, 5, 10
time (h)	7 : 30, 10 : 30	7 : 30, 9 : 30, 12 : 30
$TI_{Eff_{D1}}$ (%)	75.8	82.6
$TI_{Eff_{D2}}$ (%)	78.5	83
TI_{Eff_E} (%)	94.8	95.5
TI_{RD1} (%)	59.1	74.8
TI_{RD2} (%)	53.2	63.9
TI_{RE} (%)	91.6	92.3
TI_{RCE} (%)	60.3	78.2
Performance (%)	73.3	81.5

Tableau 3.III – Best BID and TID regimens, their performance and TIs values.

3.3.2.1 Graphical representation of regimen performance

We can also graphically visualize the performance of the dosing regimens using the web-based application. In Figure 3.5, we reproduce graphical representations of the simulated PK profiles for both regimens and their corresponding TIs. The simulated PK profiles are reported in the left column of Figure 5, where their distribution ranges from the lower 10% to the upper 90%, along with their median PK profiles in solid black lines. TBs (TB_{D1} , TB_{D2} and TB_E) represented by black outlined rectangles, are also inscribed within time concentration spaces to indicate their content in terms of therapeutic concentrations. The values of three time-based

TIs, μ , and σ are reported over their corresponding TBs. We can observe that, for these best regimens, their predicted median concentrations are entirely located in TB_{D1} , TB_{D2} and TB_E . The total score of each regimen's performance is given.

The percentage of the six concentration-based TIs of a drug regimen is represented by pie charts in the right column of Figure 5, for day and evening periods. This graphical representation is used for its easy interpretation by clinicians. The global proportion of the profiles which belong to categories A or R/A provides a clinically useful indicator (here for the evening period, 8.4% for BID and 7.7% for TID, corresponding to yellow and red portions of the pie charts added together).

3.3.3 Comparison with MTA study

In order to evaluate our approach, we compared the optimal regimen with the regimen used in the NIMH Collaborative Multisite Multimodal Treatment study of Children with ADHD (MTA study) (Greenhill et al. 1996), a landmark study in the field. In the MTA study, the first dose was given between 7 : 00 and 8 : 00 am, the “noon” dose was given between 11 : 00 am and 12 : 00 pm, and the last dose was given between 3 : 00 pm and 4 : 00 pm. The first two doses were the same but the last dose was sculpted (low dose : 5 mg TID for a total dose of 15 mg, intermediate dose : 10 mg, 10 mg, 5 mg for a total dose of 25 mg, and high dose : 20 mg, 20 mg, and 10 mg for children weighing more than 25 kg; or 15 mg, 15 mg, and 5 mg for children with smaller weight). As in the example above, a 26 kg child is selected, which allowed considering a TDD of up to 50 mg, with 20, 20, and 10 mg partition. Since the administration times were not optimized, all 8 possible administration time schedules were tested for 1000 virtual children weighing 26 kg, as mentioned in Table 3.IV.

Using these administration times coupled with the above dose partitions, the average regimens' performance and their respective standard deviations are calculated with 1000 repetitions of 1000 children, and summarized in Table 3.IV.

The best regimen is for a TDD of 35 mg, divided into three doses of 20, 10 and 5 mg taken at 7 : 00 am, 11 : 00 am and 2 : 00 pm. With regard to the total dose,

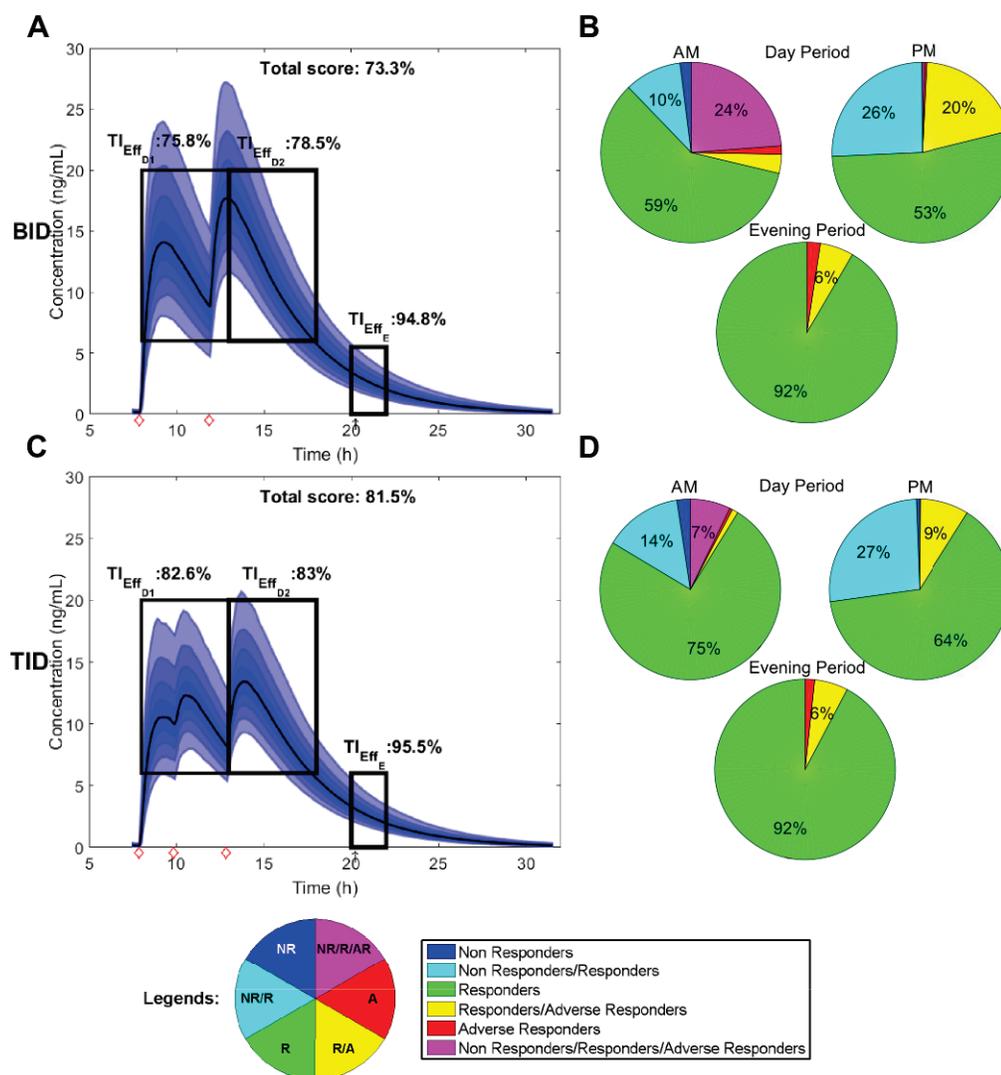


Figure 3.5 – Graphical representation of time- and concentration-based TIs for the optimized BID and TID regimens. Distribution of concentrations at steady state during a 24 hours time interval of MPH for children of 26 kg for the best BID and TID, respectively in figures 3.5A and 3.5B. The middle line represents the median of concentrations. The TB for AM and PM, is indicated with the first and the second black box with both $C_{D_{min}}=6$ ng/mL and $C_{D_{max}}=20$ ng/mL and [8 : 00 am, 1 : 00 pm] or [1 : 00 pm, 6 : 00 pm], respectively. The evening TB is defined by the third black box with $C_{E_{min}}=0$ ng/mL and $C_{E_{max}}=6$ ng/mL between 8 : 00 pm and 10 : 00 pm. Black arrow and red diamonds represent the bedtime and administration times, respectively; Probabilities of PK profiles during school and evening periods belonging to six therapeutic categories were represented for BID and TID, respectively in figures 3.5C and 3.5D.

Doses (mg)	Times (h)	$TI_{EffD_1}(\%)$	$TI_{EffD_2}(\%)$	$TI_{EffE}(\%)$	$TI_{RD_1}(\%)$	$TI_{RD_2}(\%)$	$TI_{RE}(\%)$	Performance (%)
5,5,5	7, 11, 14	13.9 (± 0.7)	35.2 (± 1.2)	98.3 (± 0.3)	3.2 (± 0.6)	21.1 (± 1.3)	97.3 (± 0.5)	44.8 (± 0.5)
	[7 : 8], [11 : 12]	[6.6 \pm 0.6,	[18.8 \pm 0.9,	[91.8 \pm 0.7,	[1 \pm 0.3,	[5.5 \pm 0.7,	[87.6 \pm 1,	[37.2 \pm 0.2,
	[15 : 16]	16.7 \pm 0.7]	37.3 \pm 1.3]	96.8 \pm 0.5]	3.4 \pm 0.6]	25.2 \pm 1.4]	95 \pm 0.7]	43.3 \pm 0.4]
10, 10, 5	7, 11, 14	58.1 (± 1.1)	76.6 (± 0.9)	96.3 (± 0.5)	35.1 (± 1.5)	61.1 (± 1.6)	93.8 (± 0.7)	70.2 (± 0.7)
	[7 : 8], [11 : 12],	[44.1 \pm 1.1,	[60.8 \pm 1.1,	[82.3 \pm 0.9,	[21 \pm 1.3,	[39.9 \pm 1.6,	[72.5 \pm 1.4,	[58.3 \pm 0.6,
	[15 : 16]	58.5 \pm 1]	81.7 \pm 0.9]	93.8 \pm 0.6]	35.5 \pm 1.5]	70.9 \pm 1.5]	89.7 \pm 0.9]	67.3 \pm 0.8]
15, 15, 5	7, 11, 14	75.5 (± 0.9)	83.8 (± 0.8)	87.9 (± 0.9)	53.6 (± 1.6)	72.2 (± 1.5)	81.3 (± 1.2)	75.7 (± 0.9)
	[7 : 8], [11 : 12],	[66.1 \pm 0.7,	[78 \pm 0.9,	[64.3 \pm 1.2,	[33.4 \pm 1.5,	[60.4 \pm 1.6,	[49.8 \pm 1.6,	[62.1 \pm 0.8,
	[15 : 16]	75.7 \pm 0.9]	84.1 \pm 0.9]	83.4 \pm 0.9]	53.9 \pm 1.6]	73.2 \pm 1.4]	74.6 \pm 1.3]	73.7 \pm 0.9]
20,20,10	7, 11, 14	71.9 (± 0.9)	68.1 (± 1.1)	55 (± 1.3)	47.1 (± 1.5)	52.2 (± 1.6)	39.5 (± 1.6)	55 (± 1.1)
	[7 : 8], [11 : 12],	[59.4 \pm 0.8,	[60.2 \pm 1.2,	[20 \pm 1,	[24.8 \pm 1.4,	[44.1 \pm 1.5,	[8.7 \pm 0.9,	[41.3 \pm 0.8,
	[15 : 16]	76.4 \pm 0.8]	74.9 \pm 0.9]	42.8 \pm 1.3]	56.5 \pm 1.6]	58.1 \pm 1.6]	26.8 \pm 1.4]	53.3 \pm 1]
20,10,5	7, 11, 14	81.3 (± 0.8)	90.5 (± 0.5)	94.9 (± 0.5)	66.5 (± 1.5)	83.1 (± 1.2)	91 (± 0.9)	84.6 (± 0.6)

Tableau 3.IV – Comparison of the TIs (\pm SD) and the performance (\pm SD) between optimal TID regimen (last regimen) and regimens defined in MTA study for 1000 patients with 1000 iterations.; $[x_{\min} \pm SD_{x_{\min}}, x_{\max} \pm SD_{x_{\max}}]$ correspond to the minimum value with its SD and maximum value with its SD of TI of MTA regimens, respectively

the TIs show an inverse U curve, as the indicators deteriorate for a low dose of 15 mg and a high dose of 50 mg. However, it is known that among the responders to MPH, about 22% need a low dose (15 mg/day), 25% a moderate dose (16-34 mg/day) and 30% a high dose (35 mg/day or greater) for an optimal therapeutic response (Greenhill et al. 2001). A correction factor should be introduced as a fixed TW does not take in account this difference in dose-response.

So the most valid comparison is between the same dose of 35 mg, but with different times of administration in our optimization algorithm and in the expert-based MTA schedule. In order to compare them thoroughly, we computed both time-based and concentration-based indicators for three time periods, by dividing the day into morning and afternoon periods, in addition to the evening period. Moreover, the performance of the obtained optimal regimen is statistically higher than that of the MTA regimen (unilateral paired t-test for the difference between performance of means, m_{diff} , using the *t.test* function in R, $H_0 : m_{diff} \leq 0$; $H_1 : m_{diff} > 0$, with $\alpha = 1\%$). Based on a simulated dataset of 1000 patients as mentioned above, this gives $m_{diff} = 9.21$, $sd=28.4$, $test\text{-value}=12.6$, $df=999$, $p\text{-value}=3 \times 10^{-34}$. This test was repeated 1000 times, with 1000 simulated patients each time, and the same conclusions for the hypothesis test were obtained. Clinically, the optimal and MTA

regimens can be considered having the same value for $TI_{eff_{D1}}$ or $TI_{eff_{D2}}$ (5.6% or 6.4%, respectively, Table 3.IV). However, a higher difference of more than 15% is obtained for the evening, with = 91% vs 74.6% for the optimal and MTA regimens, respectively. All this gives rise to a difference of 10.9% in the global performance (84.6% vs 73.7%). Thus, the optimal regimen should be preferred, especially if the evening period is given a higher priority. Until now, we retained only the proportion of responders. However, with the additional consideration of adverse responders, the optimal regimen is consistently superior to the MTA regimen in terms of all TIs, Figure 3.6, with the only exception of a slightly higher proportion of adverse responders in the morning, as compared to the 15 mg MTA dose at 7 : 00 am.

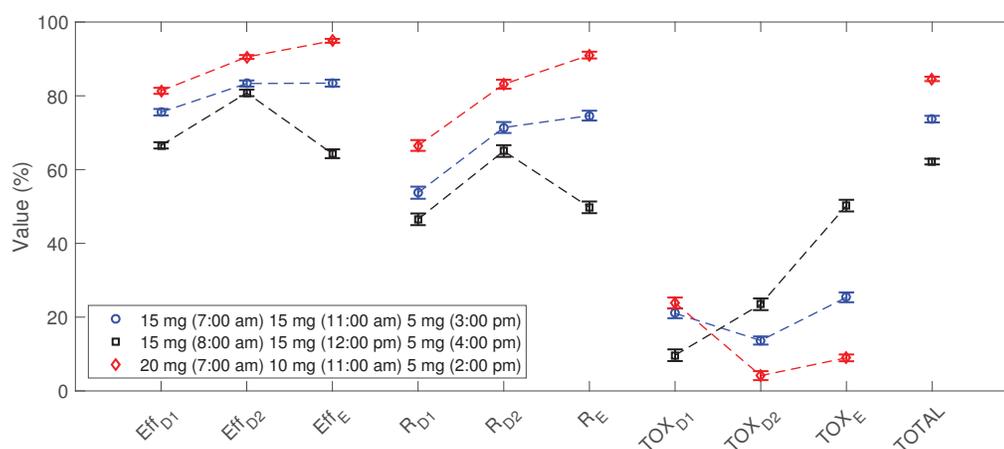


Figure 3.6 – Values of each TI (the first six) with their standard deviation, with the addition of associated toxicity values and the performance (TOTAL) of three regimens : 15 mg (7 : 00 am), 15 mg (11 : 00 am), 5 mg (3 : 00 pm) ; 15 mg (8 : 00 am), 15 mg (12 : 00 pm), 5 mg (4 : 00 pm) ; 20 mg (7 : 00 am), 10 mg (11 : 00 am), 5 mg (2 : 00 pm). Weight for each TI is the same. TOX_{D1} : probability for patient to experienced toxicity into day therapeutic box for AM period ; TOX_{D2} : probability for patient to experienced toxicity into day therapeutic box for PM period ; TOX_E : probability for patient to experienced toxicity into evening therapeutic box ; TOTAL : performance of tested regimens using the six therapeutic indicators

3.3.4 Application to the daily practice : changing dose and time schedule

It is possible to improve the MPH therapeutic outcomes through a rational choice of drug regimens using our approach. A clinician could test some deviation from an established regimen, such as the MTA, to assess the benefit of changing the dose, and/or timing. The clinician could test step by step a change in the dosage or time of administration and assess the impact of the change. The advantage of this approach is to be highly flexible and adapt to any schedule of the daily routine of a specific child. Moreover, it is also possible to put some constraint on the PK profile, in addition to defining individual TB. For example the clinician could test the impact of minimizing the peaks and troughs on the TIs for a child with a clear roller coaster effect. Clearly the complexity of this regimen adjustment using multiple TIs is not reliably feasible based either exclusively on experience, or the PK parameters provided in the information sheet.

3.4 Discussion

With the objective to select a dosing regimen that takes the best benefit from MPH and accommodates for the daily activities of children with ADHD, we proposed a computational strategy to evaluate and visualize the steady-state MPH PK profiles when different doses and time schedules are selected. Taking into account the PK variability, we developed a simulation-based algorithm by adapting several TIs that reflect various aspects of drug disposition in relation to the TW and key day and evening periods. The relative weight of these TIs is selected by the clinician based on an individual knowledge of the child's daily life. Being concerned with the translational value of our approach, we have materialized it into a web-based application, which is also patient-friendly and can easily be used by clinicians in their routine practice as well as patients and their families for a better understanding and control of their situations.

The rationale for the choice of a range 6 - 20 ng/ml for TW has been explai-

ned above. The recommended target MPH drug concentration range is between 13 and 22 ng/mL (with a laboratory alert for concentration above 44 ng/mL) in the Arbeitsgemeinschaft für Neuro-psychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry (Hiemke et al. 2011). However, the plasma level of MPH was found under the limit of 13 ng/mL in 65% of the subjects treated with the recommended doses of oral release osmotic system (OROS) MPH (Yorbik et al. 2015). In addition, this TW has to be adapted according to the interindividual differences found in pharmacodynamic studies. MPH responders can be divided in roughly equal proportions between those needing a low, an intermediate or a high dose of MPH for an optimal therapeutic response (Greenhill et al. 2001). It is not known whether these differences in optimal doses are related to differences in the plasma concentration required to block 75% of the dopamine or norepinephrine transporter, which would necessitate moving the TW along the concentration axis, or to differences in presystemic first-pass metabolism, and/or a rapid rate of elimination, which would necessitate the addition of a clearance component in our model. The maximal value of 6 ng/mL for the evening TB is somewhat arbitrary and might be increased in some individuals who could tolerate later and higher doses without sleep problems. However, the optimal MPH dosage is relatively stable within individuals. The titration-determined dose and end-of-maintenance dose were significantly correlated (0.52 - 0.68) in the MTA study (Vitiello et al. 2001). Once the optimal total dose is known through the initial titration process, and the TW adapted, our approach could be safely used to adapt the medication for the specific needs of this individual. This approach provides not only a clinical but also an educational tool, as the clinician can test *in silico* changes in prescription and have a first glimpse of what he can expect before trying any changes with the patient. It may also be an educational tool for the parents/patients as the concept of a target TW can be grasped intuitively.

Moreover, long acting medications have been explicitly designed to mimic regimens of administration of short acting medication defined by experts. The objective was to obtain the same PK profile but without having the child taking medication

in school setting, which is inconvenient and potentially stigmatizing. However, we have showed that these expert regimens may not be the optimal ones, and our approach could provide optimal regimen for the design of future sustained released preparations. Finally, we plan to add models of different long acting stimulant medication, so that this tool could be used to combined long and short acting medication to respond to the specific needs of patients. Some long acting preparations have only a small fraction of the total dose release initially (e.g. Concerta[®] with 22% of the total dose, i.e. about 8 mg for a total dose of 36 mg), while our optimal initial dose is 20 mg. Therefore, a rapid effect in the morning can be obtained by adding an optimal dose at the optimal time to a long acting medication. Finally, one could argue that the safety margin of MPH is large, and that trying to maintain its plasma level within TW may yield insignificant advantages. The benefit of using our approach in a real-life clinical setting has yet to be demonstrated. However, given the long-running series of controversies erupted over children's treatment with stimulants, it seems imperative to use this medication as safely as possible, which means using effective dose while avoiding exposing children to unnecessary high dose of medication in a long-term treatment.

Acknowledgments

Data were kindly provided by Pharmascience Inc. The authors acknowledge the financial support of NSERC-Industrial Chair in Pharmacometrics, jointly supported by Novartis, Pfizer and InVentiv Health, as well as FRQNT and NSERC. NSFC (No.11501358) is also acknowledged

References

Beal S, Sheiner LB, Boeckmann A, Bauer RJ : NONMEM User's Guides (1989-2009). Edited by Icon Development Solutions EC, MD, USA, 2009.

Bonnefois G, Barrière O, Nekka F, Li J : A computational strategy for dose adaptation at the population and group levels. IOSR Journal of Pharmacy and

Biological Sciences (IOSR-JPBS). 10 :52-63, 2015.

Costa A, Riedel M, Pogarell O, Menzel-Zelnitschek F, Schwarz M, Reiser M, Moller HJ, Rubia K, Meindl T, Ettinger U : Methylphenidate effects on neural activity during response inhibition in healthy humans. *Cereb Cortex*. 23 :1179-1189, 2013.

Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, Jenkins ML, Holtzman SG, Cucinell SA and Dayton PG : Metabolism and disposition of methylphenidate-14C : studies in man and animals. *J Pharmacol Exp Ther*. 191 :535-547, 1974.

Garfield CF, Dorsey ER, Zhu S, Huskamp HA, Conti R, Dusetzina SB, Higashi A, Perrin JM, Kornfield R, Alexander GC : Trends in attention deficit hyperactivity disorder ambulatory diagnosis and medical treatment in the United States, 2000-2010. *Acad Pediatr*. 12 :110-116, 2012.

Greenhill LL, Abikoff HB, Arnold LE, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Jensen PS, March JS, Newcorn J, Pelham WE, Severe JB, Swanson JM, Vitiello B, Wells K : Medication treatment strategies in the MTA Study : relevance to clinicians and researchers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 35 :1304-1313, 1996.

Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S : American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 41 :26S-49S, 2002.

Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, Davies M, Clevenger W, Wu M, Arnold LE, Abikoff HB, Bukstein OG, Conners CK, Elliott GR, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Jensen PS, Kraemer HC, March JS, Newcorn JH, Severe JB, Wells K, Wigal T : Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD : the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 40 :180-187, 2001.

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Grunder G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Jaquenoud

Sirot E, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Muller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschgler R, Zernig G : AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry : update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 44 :195-235, 2011.

Kimko HC, Cross JT and Abernethy DR : Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin Pharmacokinet*. 37 :457-470, 1999.

Mendelkin T : A Physician's Perspective. *International Journal of Interdisciplinary Education*. 1, 2013. *Pharmacometrics FDA : Annual Report 2010*. February 2011. <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/cder/ucm248099.pdf>

Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA : The worldwide prevalence of ADHD : a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 164 :942-948, 2007.

Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA : ADHD prevalence estimates across three decades : an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 43 :434-442, 2014.

Santisteban JA, Stein MA, Bergmame L, Gruber R : Effect of extended-release dexamethylphenidate and mixed amphetamine salts on sleep : a double-blind, randomized, crossover study in youth with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 28 :825-833, 2014.

Shader RI, Harmatz JS, Oesterheld JR, Parmelee DX, Sallee FR, Greenblatt DJ : Population pharmacokinetics of methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Pharmacol*. 39 :775-785, 1999.

Sheiner LB, Beal S, Rosenberg B, Marathe VV : Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 26 :294-305, 1979.

Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I : Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder : meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 194 :204-211, 2009.

Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, Livni E, Parasrampur DA, Fischman AJ : PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of

short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*. 163 :387-395, 2006.

Spencer TJ, Bonab AA, Dougherty DD, Mirto T, Martin J, Clarke A, Fischman AJ : Understanding the central pharmacokinetics of spheroidal oral drug absorption system (SODAS) dexamethylphenidate : a positron emission tomography study of dopamine transporter receptor occupancy measured with C-11 altropane. *J Clin Psychiatry*. 73 :346-352, 2012.

Srinivas NR, Hubbard JW, Quinn D, Midha KK : Enantioselective pharmacokinetics and pharmacodynamics of dl-threo-methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Pharmacol Ther*. 52 :561-568, 1992.

Stein MA, Blondis TA, Schnitzler ER, O'Brien T, Fishkin J, Blackwell B, Szumowski E, Roizen NJ : Methylphenidate dosing : twice daily versus three times daily. *Pediatrics*. 98 :748-756, 1996.

Teicher MH, Polcari A, Foley M, Valente E, McGreenery CE, Chang WW, McKay G, Midha KK : Methylphenidate blood levels and therapeutic response in children with attention-deficit hyperactivity disorder : I. Effects of different dosing regimens. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 16 :416-431, 2006.

Thompson E, Ni Bhrolchain C : The epidemiology of community paediatric outpatient referrals 2006. *Child Care Health Dev*, 39(1), 50-54, 2013.

Vitiello B, Severe JB, Greenhill LL, Arnold LE, Abikoff HB, Bukstein OG, Elliott GR, Hechtman L, Jensen PS, Hinshaw SP, March JS, Newcorn JH, Swanson JM, Cantwell DP : Methylphenidate dosage for children with ADHD over time under controlled conditions : lessons from the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 40 :188-196, 2001.

Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE : Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*. 386 :827-830, 1997.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N : Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*. 155 :1325-1331, 1998.

Yorbik O, Mutlu C, Ozilhan S, Eryilmaz G, Isiten N, Alparslan S, Saglam E : Plasma Methylphenidate Levels in Youths With Attention Deficit Hyperactivity Disorder Treated With OROS Formulation. *Ther Drug Monit.* 37 :347-352, 2015.

Zelnik N, Terkel-Dawer R : The clinical profile of children with ADHD that require OROS-methylphenidate combined with shorter-acting formulations. *Atten Defic Hyperact Disord.* 7 :313-318, 2015.

CHAPITRE 4

A MINIMALLY INVASIVE APPROACH TO GUIDE METHYLPHENIDATE INDIVIDUALIZATION IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Les chapitres 2 et 3 ont permis de développer un algorithme d'adaptation posologique afin de sélectionner un régime d'administration *a priori*. Cette approche a été utilisée pour le méthylphénidate à libération immédiate dans le cadre du Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité. Nous avons donc défini un régime d'administration optimisé suivant les contraintes et les besoins spécifiques des enfants, appelé régime de référence. Ce présent chapitre s'est intéressé au développement d'une approche pour évaluer la performance, au niveau individuel, des régimes d'administration. Pour ce faire, une approche bayésienne a été intégrée à la méthodologie développée dans cette thèse et les indicateurs thérapeutiques ont été mis à jour afin de permettre une adaptation posologique *a posteriori*. Ceci a permis de comparer le régime de référence par rapport aux régimes d'administration individuels, optimisés *a posteriori*. En outre, par simulation, une caractérisation des patients qui nécessitent une individualisation de leur traitement a été réalisée en se fondant sur leurs paramètres PK telle que la clairance. Une stratégie d'échantillonnage avec un minimum de prélèvements sanguins a été proposée afin d'estimer le plus précisément possible la clairance individuelle pour déterminer dans un second temps le besoin ou non d'adapter le régime d'administration de référence. Ce travail est sous forme de manuscrit et n'a pas encore été soumis.

A Minimally Invasive Approach to Guide Methylphenidate Individualization in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Guillaume Bonnefois¹, Philippe Robaey^{2,3,4}, Jun Li¹, Fahima Nekka¹

¹Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

²Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO), Ottawa, Ontario, Canada

³Department of psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

⁴Département de psychiatrie, Université de Montréal, Montréal, Québec Canada

abstract

Objective : Methylphenidate is the most prescribed psychostimulant for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. To select the optimal individual total daily dose of methylphenidate in clinic, immediate release formulations are recommended. In a dose-response study of Ritalin®[®], it was reported that patients equally respond to three levels of dose titration, from low to intermediate then high. However, a rational approach has to be developed to determine the belonging of an individual patient to a dosing level and achieve optimal therapeutic performance. In the current paper, an evaluation approach will be proposed to select the best individualized dosing regimen, with the objective to use patients' pharmacokinetic characteristics that are minimally invasive.

Methods : A *posteriori* Bayesian approach is integrated into a previously developed methylphenidate dose adaptation methodology, which purpose was to optimize the dosing regimen for a population or a specific group. This allows to account for patient's characteristics such as clearance in order to strategically evaluate and achieve regimen individualisation. For an adequate estimation of clearance, a minimally invasive sampling strategy is proposed.

Results : Clearance is key for individualizing methylphenidate dosing regimens. For children weighing 26 kg, three categories of total daily doses are determined :

Small (15-34 mg/day) , Medium (35 mg/day) and Large (35-40 mg/day). Considering an error risk of $\alpha = 5\%$, an individual clearance below 210 L/h or above 420 L/h requires the use of the Small or the Large dose, respectively. For an error risk of $\alpha = 1\%$, these clearance values should be below 230 L/h or above 370 L/h, respectively. Moreover, 2 hours post dose is the best sampling time for the adequate estimation of clearance.

Conclusion : The individualization of the methylphenidate use is feasible based on Bayesian approach and minimally invasive sampling. To ensure its clinical application, these *in silico* findings should be clinically confirmed.

4.1 Introduction

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common chronic childhood neurodevelopmental disorders. Its worldwide prevalence is about 5%, stable across the last three decades [1, 2]. The prescription of psychostimulants, especially methylphenidate (MPH), has significantly increased for ADHD over the last two decades, especially in the U.S., raising concerns about the risks of abuse and critics of over-prescription [3, 4]. In the NIMH-funded Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (MTA) study, in order for the therapeutic response to be considered optimal, MPH responders were found in roughly equal proportions across those needing a low (≤ 15 mg/day), an intermediate (16-34 mg/day) or a high dose (≥ 35 mg/day) of MPH [5]. The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) practice parameters are explicit about the titration process [6]: “*After selecting the starting dose, the physician may titrate upward every 1 to 3 weeks until the maximum dose for the stimulant is reached, symptoms of ADHD remit, or side effects prevent further titration, whichever occurs first. It is helpful to obtain teacher and parent rating scales after the patient has been observed by the adult on a selected dose for at least 1 week. The parent and the patient should be queried about side effects*”. Therefore, finding the dose that achieves maximum benefit with minimum adverse effects is a lengthy process of

trial and error that is often incomplete [7], and may breed parents' doubt and ambivalence toward medication.

In a previous work, we developed a computational method to assist clinicians in their *a priori* evaluation of the performance of various MPH regimens and in the selection of the best one to accommodate patient's specific needs and clinical constraints [8]. Population pharmacokinetics (Pop-PK) is the base of our methodology. Using modelling and simulation approaches, we quantitatively described and evaluated the relationships between dose, concentration and probable effect, for drugs at population level. This methodology was thus based on *a priori* dose adaptation approach developed at population or group level.

However, given the interindividual variability in the optimal dose [5], we also know that the "best dose" will not be optimal for all patients, and in this paper we investigate the influence of the between-patient variability in PK parameters (the random part of the Pop-PK model) to identify when *a priori* approach has to be switched for *a posteriori* one. Using an Empirical Bayesian Estimation (EBE) approach, individual PK parameters can be estimated with Pop-PK. These individual parameters allow the prediction of the PK curves for an individual patient, which in turn allows dose adaptation. This process is considered the golden standard in many therapeutic areas [9–11].

This paper is organized as follows. In the Materials and Methods, we detail our Bayesian based methodology and the adaptive blood sampling strategy. In the Results, graphical diagnostics and numerical analysis are presented to show the performance of the identified MPH regimens according to patient characteristics. In the Discussion, applicability and benefits of our methodology for clinical practice are discussed.

4.2 Materials and methods

In this paper, a three-step procedure was followed. In the first step, based on the fixed and random parameters a Pop-PK model of immediate release methyl-

phenidate, individual PK parameters and PK profiles of 500 virtual patients were simulated. Then, PK parameters were re-estimated for these 500 virtual patients based on their PK profiles using EBE. These EBE-based estimates were compared to the original PK parameters for each patient in order to evaluate the bias introduced by EBE. This process is depicted in Figure 4.1. In the second step, for different cases, we compared optimized individual regimens (defined by a performance higher than 80%) to the regimen with the best performance obtained in [8], defined as the “reference” regimen. Based on these results, the suitability of *a posteriori* treatment individualization was estimated. In a further third step, we identified which critical PK parameters, at which critical threshold, require switching from the reference regimen to another optimized regimen.

4.2.1 Step 1 : evaluation of the estimates’ bias of PK parameters using EBE

4.2.1.1 Choice of Pop-PK model of methylphenidate

A Pop-PK model of IR MPH (Ritalin®) for 7 $\frac{1}{2}$ year-old boy weighing 26 kg, was developed in [8]. We used a one compartment Pop-PK model with first order absorption and elimination. An additional lagtime was considered. The estimation of Pop-PK parameters and the associated variability are reported in Table 4.I. Using the above Pop-PK model of IR MPH and developed methodology, an optimized regimen was determined as a sequence of doses of 20 mg (7 :00 am), 10 mg (11 :00 am) and 5 mg (2 :00 pm) for a child of 26 kg The optimized Total Daily Dose (TDD) is thus 35 mg [8]. This regimen is considered the reference regimen in the rest of this paper.

4.2.1.2 Simulation of individual PK parameters using EBE :

Optimization of PK studies requires appropriate sampling to minimize errors in calculations. Based on Health Canada guidelines [12], we used a sampling schedule appropriate for orally administered drugs (method 1 : 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24

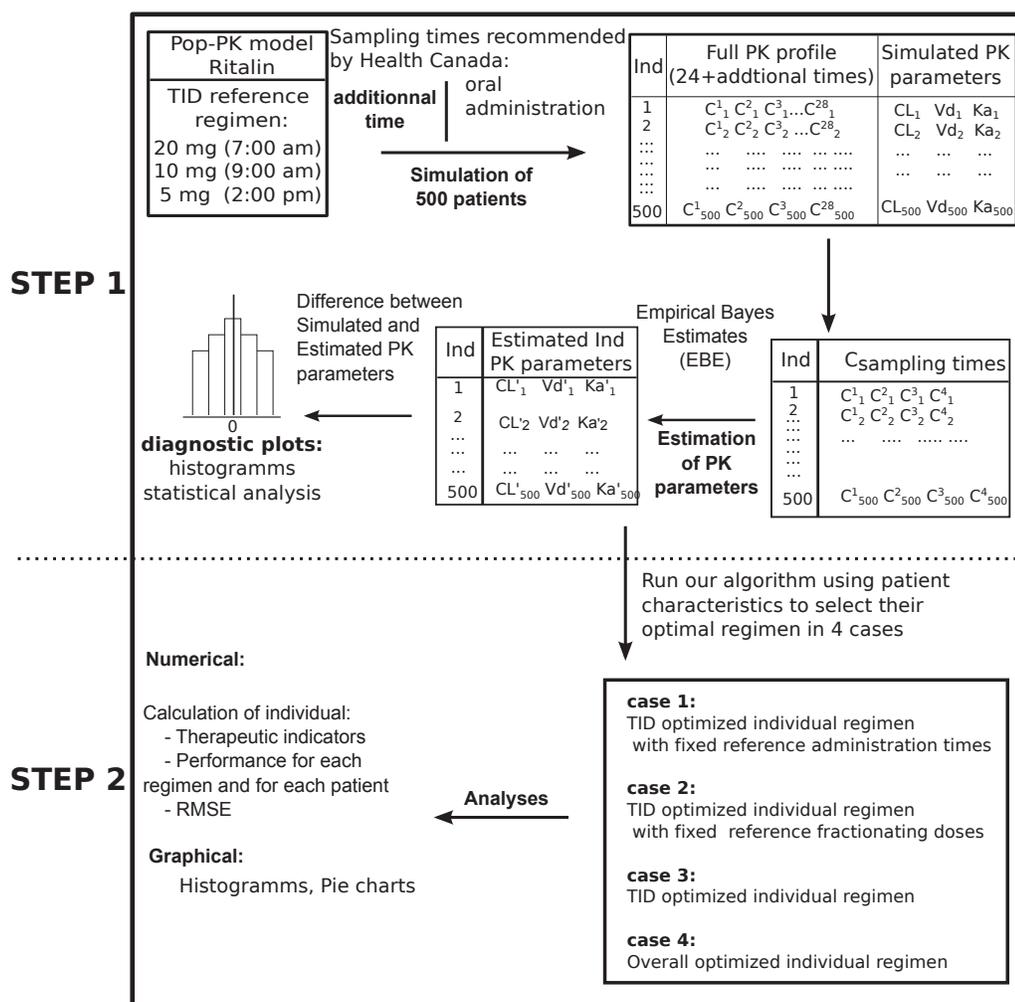


Figure 4.1 – Overview of the two-step evaluation approach to compare optimized individual regimens and the reference one

hours) [13]. The concentrations corresponding to these sample times were used as *a posteriori* information for Bayesian approach to estimate individual PK parameters. Using the Pop-PK model of IR MPH, we simulated 500 PK profiles of patients using NONMEM®. The simulated individual PK parameters were considered as the original “true” values.

Tableau 4.I – Pop-PK parameters of IR MPH. CV : coefficient of variation. CL/F : clearance, Vd/F : apparent volume of distribution, Ka : absorption rate constant

Parameter	Population estimates	Variability (CV%)
CL/F (L/h)	254	47.1
Vd/F (L)	949	45
Ka (h^{-1})	1.72	64.4
ALAG (h)	0.442	7.6
CORR (θ)	0.922	
residual error	17.3 %	proportional

4.2.1.3 Estimation of individual PK parameters using EBE :

The simulated sampling drug concentrations, considered as *a posteriori* information, were used to estimate the individual PK parameters. Negative drug concentrations, due to residual error variability, were set to zero. Sampling drug concentrations were combined with the IR MPH model (Table 4.I) to estimate the individual PK parameters by using the EBE method implemented in NONMEM. The differences between the original and the estimated individual PK parameters, their mean and their standard deviation were then calculated. This simulation and estimation process was repeated 1000 times to precisely calculate the average biases and the associated standard deviation for the four PK parameters (CL, Vd, Ka and ALAG). Statistical analyses of the differences between estimated and original PK parameters were performed.

4.2.2 Step 2 : Comparison of optimized individual regimens and reference one

In this step, optimized individual regimens are compared to the reference regimen [8] in order to determine the suitability of dose individualization.

4.2.2.1 A priori estimation of the regimen performance :

In a previous work [8], we optimized MPH doses and administration times by using different therapeutic indicators (TI). These TIs are defined according to therapeutic boxes (TB), as illustrated in Figure 4.2 [8].

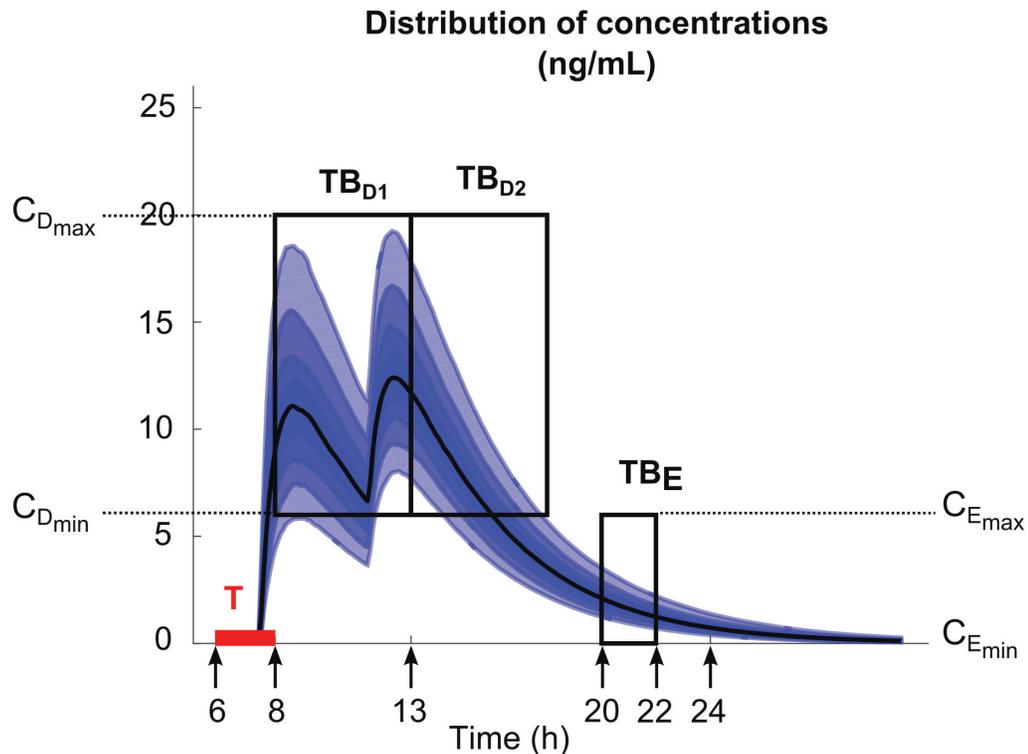


Figure 4.2 – Overview of the therapeutic boxes over time. The three black outline boxes illustrate day TB (TB_D) divided in AM box (TB_{D1}) and a PM box (TB_{D2}) and evening TB (TB_E). Arrows from left to right refer to : t_s , t_e ($= t_{sD1}$), t_{eD1} ($= t_{sD2}$), t_{eD2} , t_{sE} , t_{eE} . $TB_{D1} = [t_{sD1}, t_{eD1}] \times [C_{D_{min}}, C_{D_{max}}]$ and $TB_{D2} = [t_{sD2}, t_{eD2}] \times [C_{D_{min}}, C_{D_{max}}]$, $TB_E = [t_{sE}, t_{eE}] \times [C_{E_{min}}, C_{E_{max}}]$. For the TB_{D1} and TB_{D2} , $C_{D_{min}} = 6$ ng/mL, $C_{D_{max}} = 20$ ng/mL. For the AM period, $t_{sD1} = 8 : 00$ am and $t_{eD1} = 1 : 00$ pm. For the PM period, $t_{sD2} = 1 : 00$ pm and $t_{eD2} = 6 : 00$ pm. For the TB_E , $t_s = 8 : 00$ pm, $t_e = 10 : 00$ pm and $C_{E_{min}} = 0$ ng/mL, $C_{E_{max}} = 6$ ng/mL. The thick red line shows the range of the first administration time noted T, from $t_s = 6 : 00$ am and $t_e = 8 : 00$ am.

Multi-objective optimization enabled to evaluate regimen performance. In *a*

priori methodology, TIs were expressed in probabilistic terms since we simulated (N=1000) steady state PK profile curves to assess a regimen's performance for a population. In the present *a posteriori* approach, probabilistic TIs were updated at individual level by using EBE in NONMEM® (Equations 4.1 and 4.2), as illustrated in Figure 4.3, in order to evaluate the individual performance of dosing regimens.

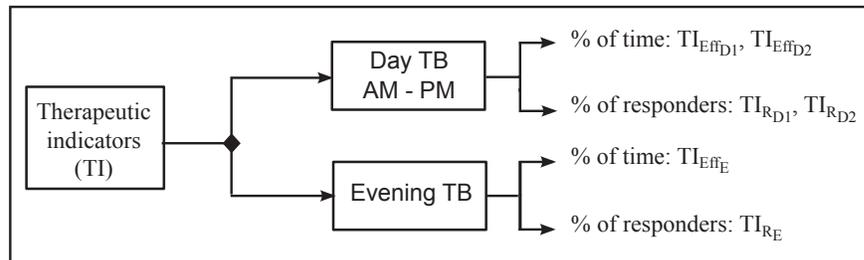


Figure 4.3 – Overview of used therapeutic indicators

Two classes of individual TIs, in terms of time or concentration were proposed. For time-based TIs, the Equation is :

$$\begin{aligned}
 TI_{Eff_{\mathcal{P}}}(C_i)(\%) &= 100 \times \frac{\text{Length}\{t : C_i(t) \in TB_{\mathcal{P}}\}}{b - a} \\
 &= 100 \times \frac{\int_a^b \chi_{TB_{\mathcal{P}}}(C_i(t)) dt}{b - a}
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

where $\chi_{TB_{\mathcal{P}}}(C_i(t)) = 1$ if the value of $C_i(t)$ is within $TB_{\mathcal{P}}$, and $\chi_{TB_{\mathcal{P}}}(C_i(t)) = 0$ otherwise. Thus for the school time, starting at $T_{s_D} = 8 : 00$ am and ending at $T_{e_D} = 6 : 00$ pm, \mathcal{P} corresponds to $D = [8 : 00$ am, $6 : 00$ pm], and $TB_D = [8 : 00$ am, $6 : 00$ pm] \times $[6$ ng/mL, 20 ng/mL]. When separated in AM and PM periods, we have $TB_{D1} = [8 : 00$ am, $1 : 00$ pm] \times $[6$ ng/mL, 20 ng/mL] and $TB_{D2} = [1 : 00$ pm, $6 : 00$ pm] \times $[6$ ng/mL, 20 ng/mL]. For the evening period, starting at $t_{s_E} = 8 : 00$ pm and ending at $t_{e_E} = 10 : 00$ pm, \mathcal{P} corresponds to $E = [8 : 00$ pm, $10 : 00$ pm], and $TB_E = [8 : 00$ pm, $10 : 00$ pm] \times $[0$ ng/mL, 6 ng/mL]. Length of D1 ($t_{e_{D1}} - t_{s_{D1}}$), D2 ($t_{e_{D2}} - t_{s_{D2}}$), and E ($t_{e_E} - t_{s_E}$) correspond to $b - a$.

For concentration based TIs, a PK profile is referred to as responder if its drug concentrations remain in the $TB_{\mathcal{P}}$ during more than 80% of the time passed in the

$TB_{\mathcal{P}}$. Thus,

$$\begin{aligned} TI_{R_{\mathcal{P}}}(Regimen) &= 100, \text{ if } 100 \times \frac{\text{Length}\{t : C_i(t) \in TB_{\mathcal{P}}\}}{b - a} \geq 80 \\ &= 0, \text{ otherwise} \end{aligned} \quad (4.2)$$

where \mathcal{P} can be $D1$, $D2$ or E . As previously mentioned in Equation 4.1, $TB_{D1} = [8 : 00 \text{ am}, 1 : 00 \text{ pm}] \times [6 \text{ ng/mL}, 20 \text{ ng/mL}]$, $TB_{D2} = [1 : 00 \text{ pm}, 6 : 00 \text{ pm}] \times [6 \text{ ng/mL}, 20 \text{ ng/mL}]$ and $TB_E = [8 : 00 \text{ pm}, 10 : 00 \text{ pm}] \times [0 \text{ ng/mL}, 6 \text{ ng/mL}]$.

$TI_{eff_{\mathcal{P}}}$ and $TI_{R_{\mathcal{P}}}$ have to be maximized. The performance (%) of all tested regimens for each patient has been calculated as follows :

$$\text{Performance}(Regimen)_i = \frac{1}{J} \sum_{j \in J} w_j \times TI_{j_i} \quad (4.3)$$

where i is the i^{th} individual, $J = \{Eff_D, Eff_E, R_D, R_E\}$ and w_j are weights chosen by clinicians (here w_j has the same value) with $\sum_{j \in J} w_j = 1$.

Regimens of individual performance higher than 80% were considered optimized for the i^{th} patient.

4.2.2.2 Scenarios to test the robustness of the reference regimen against other optimized regimen :

In order to compare optimized individual regimens and the reference one, four scenarios were tested by allowing doses, then administration times, then both, and finally the number of administration time to vary, for a typical child of 26 kg.

4.2.2.3 Root-Mean-Squared Errors to compare optimized individual regimens to the reference regimen in terms of dose and administration times :

In order to compare the doses or administration times of optimized individual regimens to the reference one, we used Equations 4.4 and 4.5, which are the Root-

Mean-Squared Errors (RMSE) of the distribution of times and doses, respectively. Indeed, for Scenario 1, the doses of 500 optimized individual regimens were compared with the corresponding doses of the reference regimen, at each administration time. Similarly, in Scenario 2, the administration times of 500 optimized individual regimens were compared with the corresponding administration times of the reference regimen, for each fixed dose.

We have :

$$RMSE_{\tau} = \frac{\sqrt{\sum_{j=1}^3 (\tau_{ji} - \tau_{j_{ref}})^2}}{N} \quad (4.4)$$

where τ_{ji} is the j^{th} administration time of the optimized individual regimen for the i^{th} patient ; $\tau_{j_{ref}}$ is the j^{th} administration time of the reference regimen.

$$RMSE_D = \frac{\sqrt{\sum_{j=1}^3 (D_{ji} - D_{j_{ref}})^2}}{N} \quad (4.5)$$

where D_{ji} is the j^{th} dose of the optimized individual regimen for the i^{th} patient ; $D_{j_{ref}}$ is the j^{th} dose of the reference regimen.

In Scenario 4, selected regimens were classified according to the number of administrations per day. Thus, Equations 4.4 and 4.5 were not applied. The results are only used to compare the benefits and costs.

4.2.3 Step 3 : identification of critical PK parameters requiring switching from the reference regimen

4.2.3.1 Pop-PK criteria for dose individuation

In order to select optimized individual regimens for each virtual patient, we characterized them using their EBE-based individual PK parameters. As the reference regimen was optimized for the “average” patient, based on the Pop-PK model of IR MPH, a patient with PK parameters close to average should have his optimized individual regimen close to the reference one. We simulated the PK parameters of 1,000 virtual patients using the Pop-PK model of IR MPH. The performance

of optimized individual regimens was calculated for each patient. Three situations were examined :

- All PK parameters have the same coefficient of variation (CV)
- Each PK parameter has a different CV
- Sensitivity analysis of regimen performance in terms of inter-individual variability (IIV) of clearance

The goal of first two situations was to estimate the threshold of IIV such as more than 95% of patients can get a performance score above 80% with the reference regimen, as illustrated in Figure 4.4. Identification of patients whose performance scored less than 80% will be discussed in the last situation.

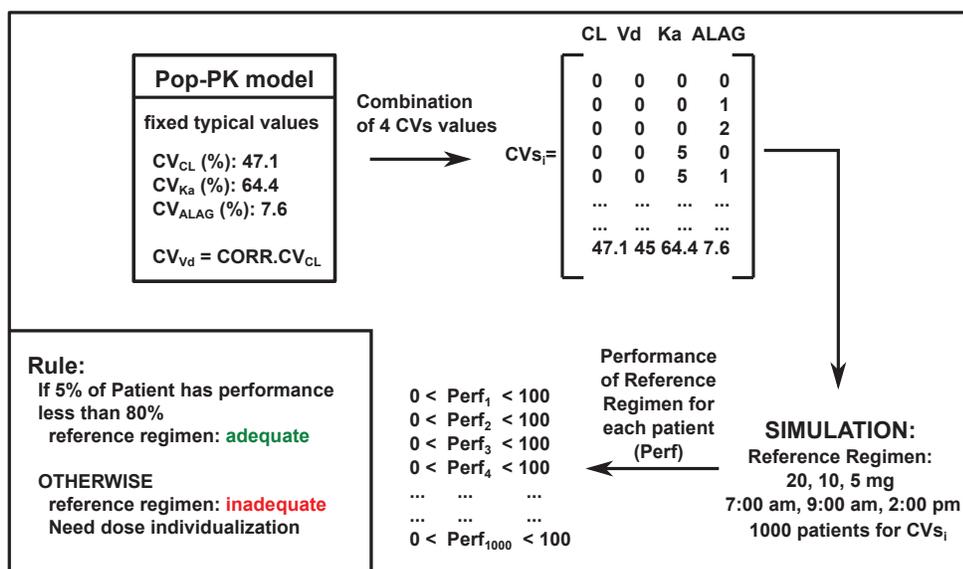


Figure 4.4 – Overview of the methodology for inverse way

Since CL/F and V/F are highly correlated, only CV on three PK parameters (CL, Ka, ALAG) were investigated. This approach allowed identifying the most critical PK parameters as well as the threshold for individualization of dosing regimens.

4.2.3.2 Strategy for sampling time

To adequately estimate individual clearance, a minimally invasive sampling strategy was proposed based on simulation. Using the simulation and estimation strategy described in Step 1 (section 4.2.1), up to 3 sampling times were used to evaluate bias in clearance estimation. Medians of the differences between the simulated and estimated clearance values were also obtained. The interval between two subsequent sampling times was fixed at 30 minutes. Sampling times are restricted between 0 and 12 hours post first dose or between 0 and 24 hours post first dose.

4.3 Results

4.3.1 Biases of EBE estimates of PK parameters

Estimates of PK parameters are close and show low bias (Figure 4.5). For example, the average difference between estimated and simulated CL is 19.06 L/h for method 1 using sampling schedule in [13].

4.3.2 Proportion and distributions of alternate optimized regimens

Differences between optimized individual regimens and the reference one in terms of doses, administration times or both, are numerically reported, in Figures 4.7, 4.8 and Figure 4.10 (right panels).

4.3.2.1 Scenario 1 : TID optimized individual regimen with fixed reference administration time

According to the reference regimen, administration times were fixed at 7 :00 am, 9 :00 am and 2 :00 pm. MPH doses, included the reference ones, varied from 0.25 mg/kg to 1.5 mg/kg with a unit dose of 5 mg. Every combination was tested in 500 individual in order to find the optimized doses for each combination. Regimens with individual performance over 80% were selected and considered optimized regimens. If reference regimen was included in this set of optimized regimens, it was kept as

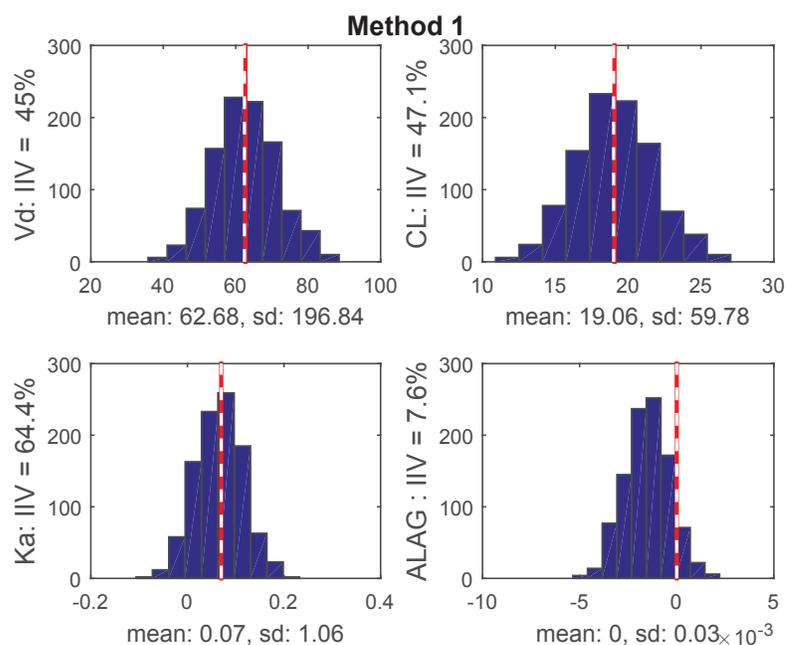


Figure 4.5 – Diagnostic plots of the difference of the estimated and simulated individual PK parameters (Vd, CL, Ka and ALAG) with mean and standard error (sd) of their difference ; IIV : inter-individual variability

optimized one. Otherwise the regimen with the highest second dose was chosen. Doing this is because the patient has a better adherence at school where the second dose of IR MPH is generally given. The TDD of 35 mg, which was the TDD of the reference regimen for children weighing 26 kg, was selected for 69% of individuals, as depicted in Figure 4.6. In 2% of patients, the performance of the TDD was lower than 80% and the range of TDD should be extended beyond 40 mg.

TDD can be fractionated in three subsequent doses. All combinations (N=31) of these TID doses schedules were tested. Only regimens whose performance was higher than 80% and different from the reference one were considered, as illustrated in the left panel of Figure 4.7.

The reference regimen is the optimized one for 62.4% of 500 children, hence the most frequent. As the TDD was the optimized one for 69% of the children (Figure 4.6), for 7% of them the TDD of 35 mg was divided differently than 20/10/5. However, nearly 40% of patients required dose individualization. As expected, since

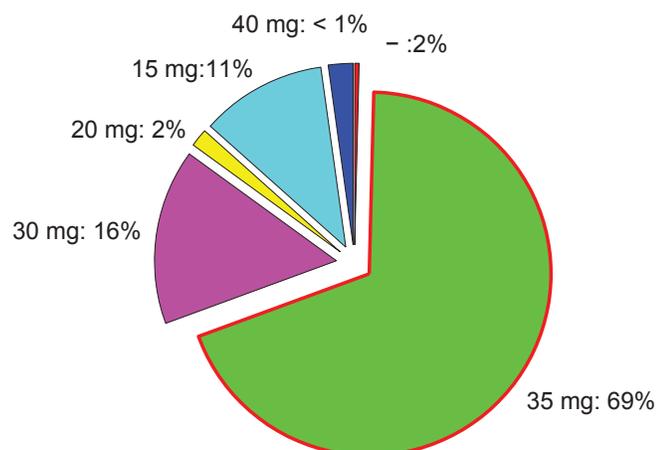


Figure 4.6 – Distribution of optimized TDD for all 500 subjects. The reference TDD is delineated in magenta.

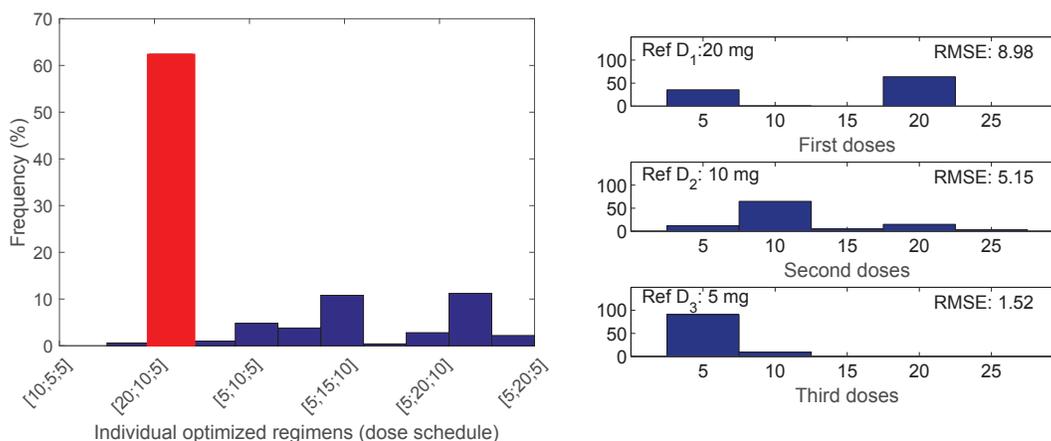


Figure 4.7 – (Left panel) : Distribution of best TID individual dosing schedules for all 500 subjects. In red the reference dose schedules (15 mg, 5 and 10 mg). (Right panel) : Distribution (in percentage) of the three subsequent TID doses for each administration time for all 500 subjects. RMSE are indicated for each dose

the reference regimen is the most frequent, doses of 20, 10 and 5 mg are the most frequent, which are found in 50%, 50% and 80% of children for the first, second and last dose, respectively. The second dose has the largest range, from 5 to 25 mg, compared to other doses. Moreover, the RMSE were 8.98, 5.15 and 1.52 mg for the

first, second and last dose, respectively. The RMSE of the third dose is the lowest because the reference third one is selected for almost 90% of children. Since the distribution of the first dose is almost bi-modal (20 mg or 5 mg), with a difference of 15 mg, RMSE is higher than that of the second dose.

4.3.2.2 Scenario 2 : TID optimized individual regimen with fixed fractionating doses

In contrast to Scenario 1, fractionated doses were fixed at 20 mg, 10 mg and 5 mg. However, the administration times, included the reference ones, varied by step of 0.5 hour, from 6 :00 am to 3 :00 pm. Initial administration time occurred between 6 :00 am and 8 :00 am. The left panel of Figure 4.8 depicts the distribution of optimized administration schedules with the reference one is found in 84.6% of patients. The most frequent time schedule is the reference one : 7 :00 am, 11 :00 am and 2 :00 pm. Since most optimized individual administration times corresponded to reference one, RMSE was low for the first and second dose (0.2 vs 0.69). The lowest RMSE was for the first administration time because it is comprised between 6 :00 am and 8 :00 am. The range of the third administration time was higher (from 7 :00 am to 2 :00 pm), like RMSE (1.03).

4.3.2.3 Scenario 3 : TID optimized individual regimen

Following the reference regimen, all TID regimens, included the reference one, in the same range of doses and administration times as previously mentioned, were tested to select the optimized one for each patient. Thus, all combinations of dose and times schedules are tested for each patient. Results are presented in Figure 4.9. The most frequent TDD is 35 mg for 69% of 500 patients, which is also the TDD of the reference regimen. The reference regimen, in terms of dose fractionation and administration schedule, was the most frequent (62.4%). As already mentioned in the scenario 1, only 7% of patient whose TDD is 35 mg, has a dose fractionation different from the reference one. Nearly 40% of patient required optimized individual

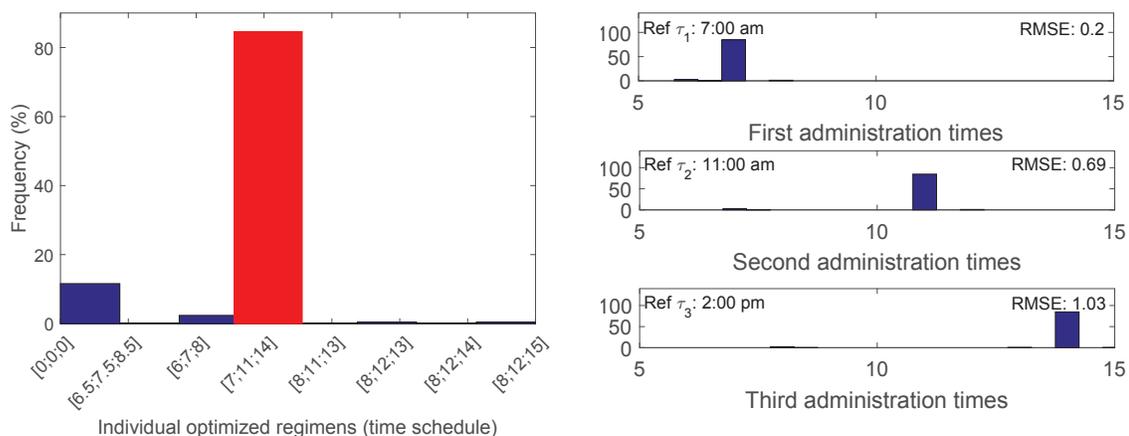


Figure 4.8 – (Left panel) : Distribution of best administration times for all 500 subjects. In red the reference time schedules (7 : 00 am, 11 : 00 am and 2 : 00 pm). (Right panel) : Distribution (in percentage) of the three administration times. RMSE is indicated for each administration time

regimen different from the reference one.

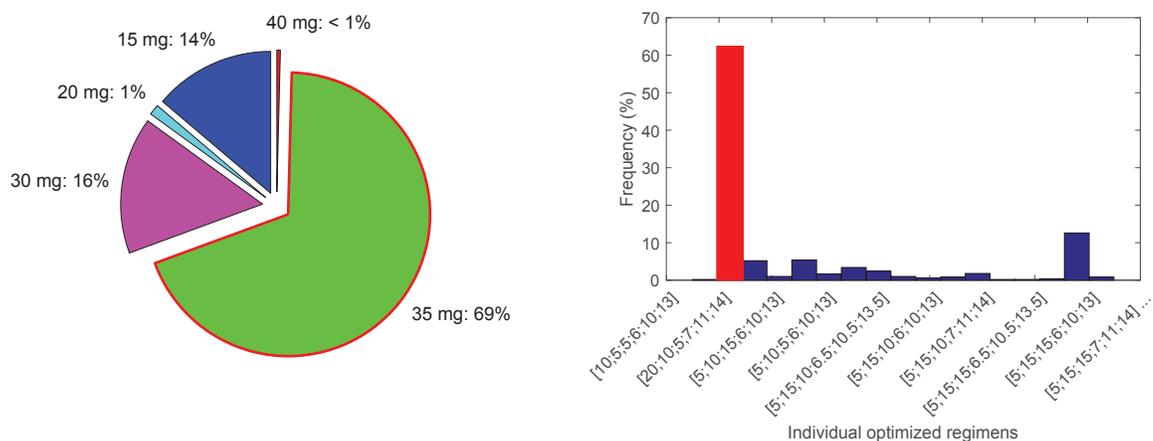


Figure 4.9 – (Left panel) : Distribution (in percentage) of optimized individual total daily dose for all 500 subjects. (Right panel) : Distribution (in percentage) of optimized individual regimens for all 500 subjects. The complete list of regimens is in Annexe (see Table 4.II)

Distribution of dose and time schedules is illustrated in the left and right panel of Figure 4.9, respectively. The most frequent first, second and third doses are 20, 10 and 5 mg with a frequency of more than 50%, respectively. The most frequent

first, second and third administration times are 7 :00, 11 :00 and 2 :00 pm, with a frequency of more than 50%, respectively. They correspond to the dose fractionation and administration schedule of the reference regimen. The distribution of the first dose is almost bi-modal (20 mg or 5 mg). The range of the second dose is the largest from 5 to 20 mg whereas the last dose could be 5, 10 or 15 mg. Consequently, the distribution of doses different from the reference ones in the morning is lower than the reference doses whereas in afternoon, this distribution is higher for doses different from the reference one. The distribution of the first administration time is comprised between 6 :00 am and 7 :00 am. Most of the second and third administration times are between 10 :00 am and 11 :00 am with an outlier of 7 :00/7 :30 am, and between 1 :00 pm and 2 :00 pm with an outlier of 8 :00/8 :30 am, respectively. Moreover, the distribution of these administration times is earlier than those of reference regimen.

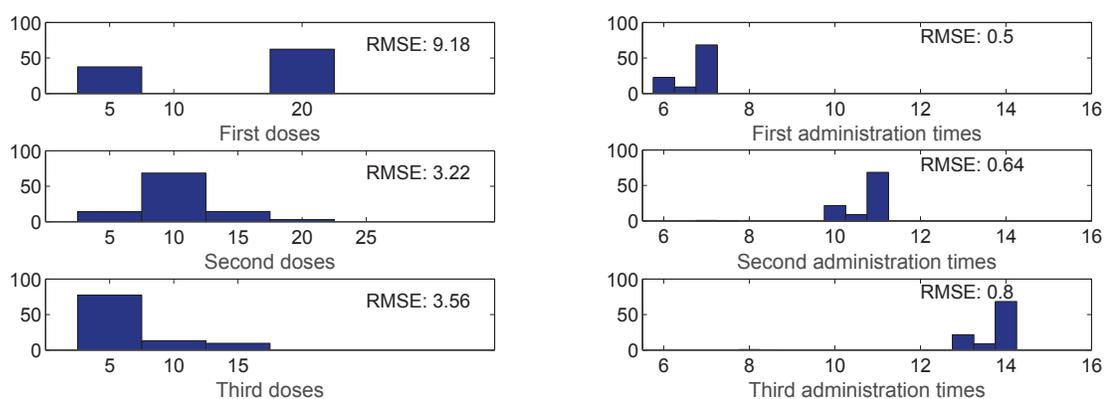


Figure 4.10 – (Left panel) : Distribution (in percentage) of best dose schedule for all 500 subjects. (Right panel) : Distribution (in percentage) of best time schedule for all 500 subjects. RMSE is indicated for each reference doses and administration time

4.3.2.4 Scenario 4 : Overall optimized individual regimen

In this case, the optimized individual regimen for each patient is selected between QD, BID and TID regimens. Each patient has an optimized individual regimen

performance of more than 80%. Total daily doses were tested from 0.25 mg/kg to 1.5 mg/kg with a unit dose of 5 mg, and a minimum of one hour between two subsequent doses was required. The overall best regimen were selected and compared with the reference regimen. For each patient, optimized regimens is selected following the rule that the less the number of administrations per day and TDD, the better the regimen. Results are presented in Figure 4.11.

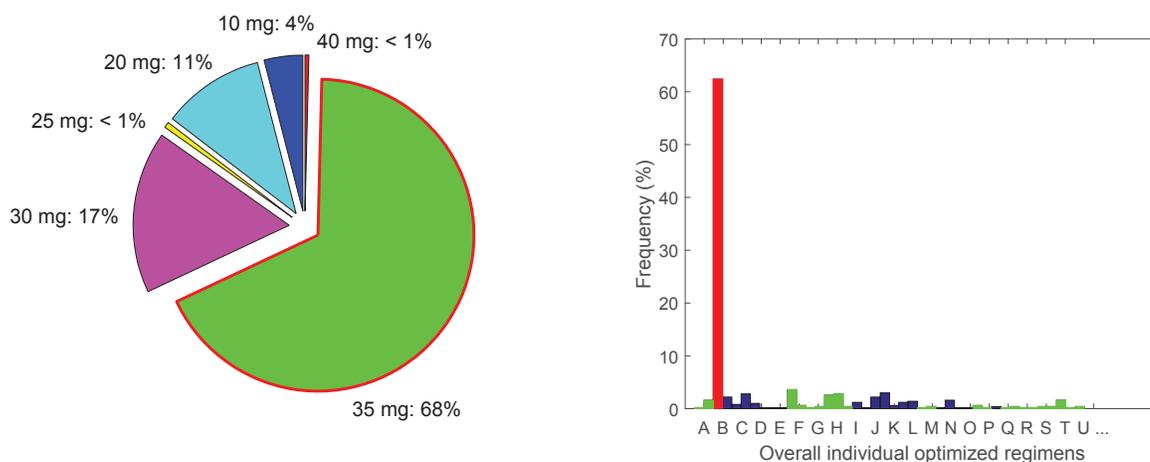


Figure 4.11 – (Left panel) : Distribution of best TDD for all 500 subjects between QD, BID and TID regimens. (Right panel) : Distribution of optimized individual regimen between QD, BID and TID regimens. The reference regimen is the red bar, the BID regimens the green bars and the TID regimens the blue bars. Letters corresponding to regimens are in Annexe (see Table 4.III)

The most frequent optimized individual TDD is 35 mg, which is the reference one and is identified in 68% of patients. As dose unit is 5 mg, a new TDD of 10 mg corresponding to BID appears for 4% of patients, which was absent for a TID regimen. Conversely the TDD of 15 mg (14%) in TID regimen was replaced by the TDD of 20 mg (11%) or 10 mg (4%) in BID regimen, while the TDD of 15 mg disappeared. The most frequent regimen is the reference one (62%). Different BID regimens are used and described in green. Almost 40% of patient needs *a posteriori* dose adaptation. Percentages of BID and TID regimens in 500 patients are 20% and 80%, respectively.

4.3.3 Pop-PK criteria for dose individualization

Nearly 40% of patients required dose individualization. In order to identify them, patients' Pop-PK parameters such as clearance were investigated.

4.3.3.1 Same coefficient of variation for all Pop-PK parameters

The CVs (%) were tested from 0, incremented of 1% at each step, to the maximum value of the corresponding CV (47.1% for CL and 64.4% for Ka), with the CV of ALAG fixed at 7.6%. The evaluation of treatment individualization based on distribution of 1,000 virtual patients' PK parameters, using CV with an error risk, $\alpha = 5\%$ is depicted in Figure 4.12. The reference regimen is adequate up to a CV of 29% for the average PK parameters, when fewer than 5% of patients had a reference regimen performance less than 80%.

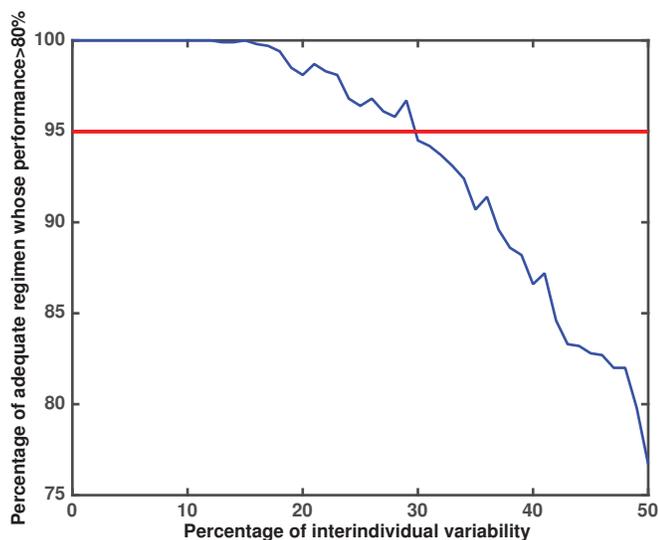


Figure 4.12 – Influence of IIV on the reference regimen. In green, percentage of patients where the reference regimen is adequate. In red, the reference regimen is inadequate

4.3.3.2 Different coefficients of variation for each Pop-PK parameter

Using 1% of gap, we created a discrete set of each parameter. For example for ALAG, the set of CV was : 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 7.6. All possible combinations with these values from these sets of CV of PK parameters were tested. The performance of reference regimen for each patient (N=1000) according to these CVs (%) was calculated. Figure 4.13 presents a radar chart of the combinations of different values of CVs for CL, Ka and ALAG for a risk $\alpha= 5\%$.

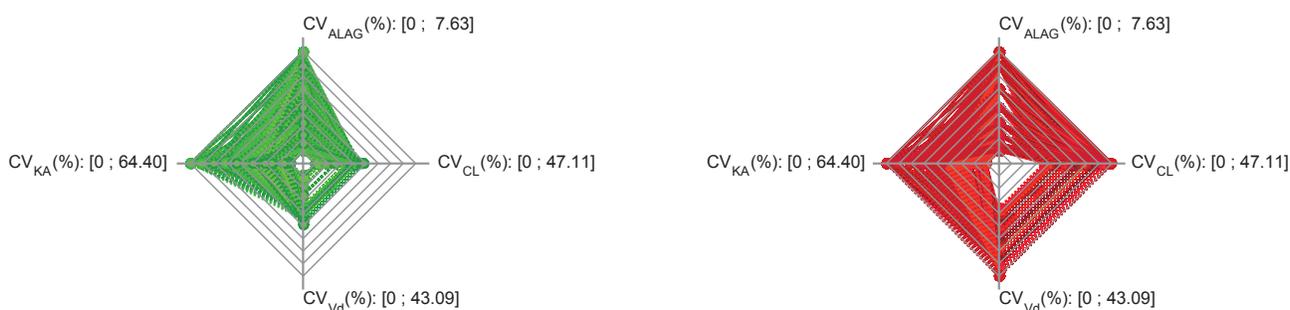


Figure 4.13 – Influence of CV of PK parameters on the adequate reference regimen. (Left) : quadruplet of CV of PK parameters where reference regimen is adequate. (Right) : quadruplet of CV of PK parameters where reference regimen is inadequate; Axis is divided at equal part in grey lines.

In the left panel of Figure 4.13, combination of different CVs of CL, Vd, Ka and ALAG, for which reference regimen is adequate are reported. Each axis corresponds to CV (in percentage) of one PK parameter : CV of ALAG, CL, Vd and Ka, respectively, in clockwise direction. Range of CVs is between 0 and their respective value of CV described by the Pop-PK model (Table 4.I). In the right panel of Figure 4.13, combinations of CVs where reference regimen is inadequate are reported.

The combination of any value of the CV for Ka and ALAG is compatible with the reference regimen, as long as the CV_{CL} is comprised between 0 and 24%, like the CV_{Vd} , since both CVs are highly correlated. Inversely, any value of CV_{Ka} or

CV_{ALAG} is incompatible with the reference regimen if they are associated with a CV_{CL} comprised between 33% and 47.10%. For CV_{CL} between 25% and 32%, dose individualization could be required according to values of CV_{K_a} and CV_{ALAG} . In other terms, the reference regimen is always adequate, and no dose individualization required, if CV_{CL} is below 25%.

4.3.3.3 Sensitivity analysis

A sensitivity analysis was performed to determine the threshold value of CL to characterize patient whose *a posteriori* dose adaptation is required. By using a risk $\alpha=5\%$, we calculated the reference regimen performance as a function of CL/F for different group size of patients (1,000/10,000/100,000). As expected, for CL/F close to 250 L/h, which is the average value of CL//F, the reference regimen performance is always higher than 80% (Figure 4.14).

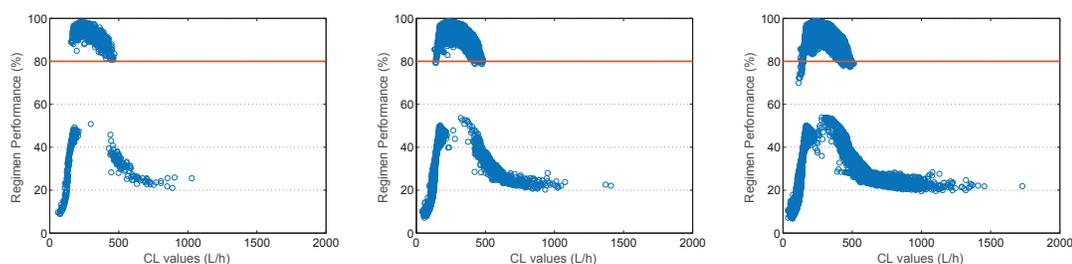


Figure 4.14 – Individual reference regimen performance according to individual CL for 1,000 then 10,000 and 100,000 patients, respectively in the left, middle and right panel. The red line corresponds to performance of 80%.

In addition, using the same group sizes (1,000/10,000/100,000), the proportion of subjects with a performance of the reference regimen superior to 80% was plotted as a function of the clearance in Figure 4.15. The clearance range compatible with an adequate reference regimen was calculated for 95 and 99% of the subject, thus using a risk α equal to 5% or 1%.

In the right panel of Figure 4.15, with an error of 1%, in the same manner, range of CL is comprised around 220 L/h, between 230 and 400 L/h and 230 and 370 L/h, for 1,000 then 10,000 and 100,000 patients, respectively.

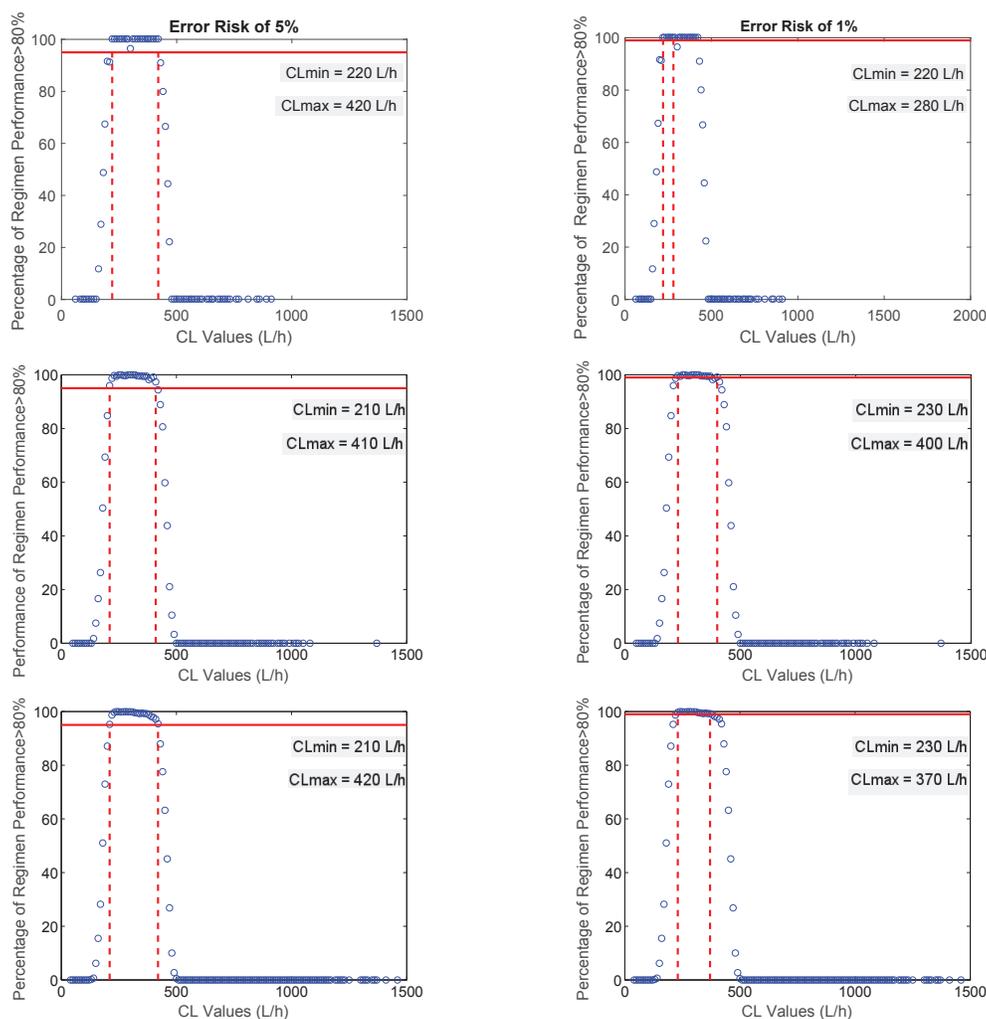


Figure 4.15 – Percentage of individual with a performance of the reference regimen whose higher than 80% according to individual CL, for 1,000 then 10,000 and 100,000 patients, respectively in the upper, middle and bottom panel. The risk α is 5% for the left panels and 1% for the right panels. The thick red line corresponds to performance of 80%. The red dotted lines delineate zone wherein reference regimen is adequate.

For $\alpha = 5\%$, no treatment individualization is required if the individual CL is comprised between 210 and 420 L/h. For $\alpha = 1\%$, this range will be between 230 and 370 L/h. Outside these limits, the reference regimen is inadequate and *a posteriori* dose adaptation is required. Thus, an individual with a CL below 210 L/h ($\alpha = 5\%$) or 230 L/h ($\alpha = 1\%$) would need a TDD lower than 35 mg whereas

an individual with a CL above 420 L/h ($\alpha = 5\%$) or 370 L/h ($\alpha = 1\%$) would need an adjustment to a TDD higher than 35 mg, as reported in Figure 4.16.

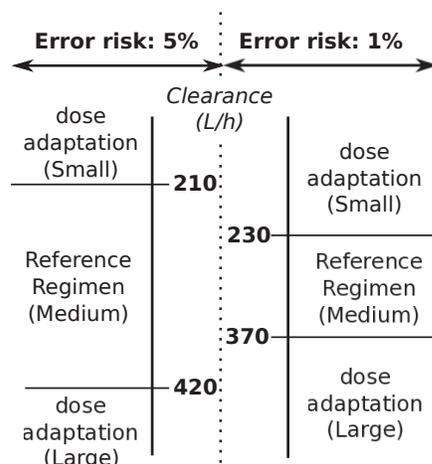


Figure 4.16 – Treatment individualization according to individual clearance

4.3.4 Sampling strategy to estimate individual clearance

Since clearance measurement is needed for *a posteriori* dose adaptation, we propose a minimally invasive sampling strategy. Means and medians of the differences between the simulated and estimated clearance values are reported in Figure 4.17. One Sampling Time at 2 hours and 23.5 hours post first dose administration yielded a mean of differences of 4.08 and 17.78 L/h, respectively. Two sampling times at 2 and 2 :30 hours post first dose administration are the best sampling strategy with a difference of mean of 0.44 L/h. However, the mean of differences obtained by using only one sample time at 2 hours or two sampling times at 2 and 2.5 hours were not found statistically different (T test with $\alpha = 1\%$). Thus, to limit invasive techniques, one sample time of 2 hours post dose is likely to be sufficient to adequately estimate individual clearance

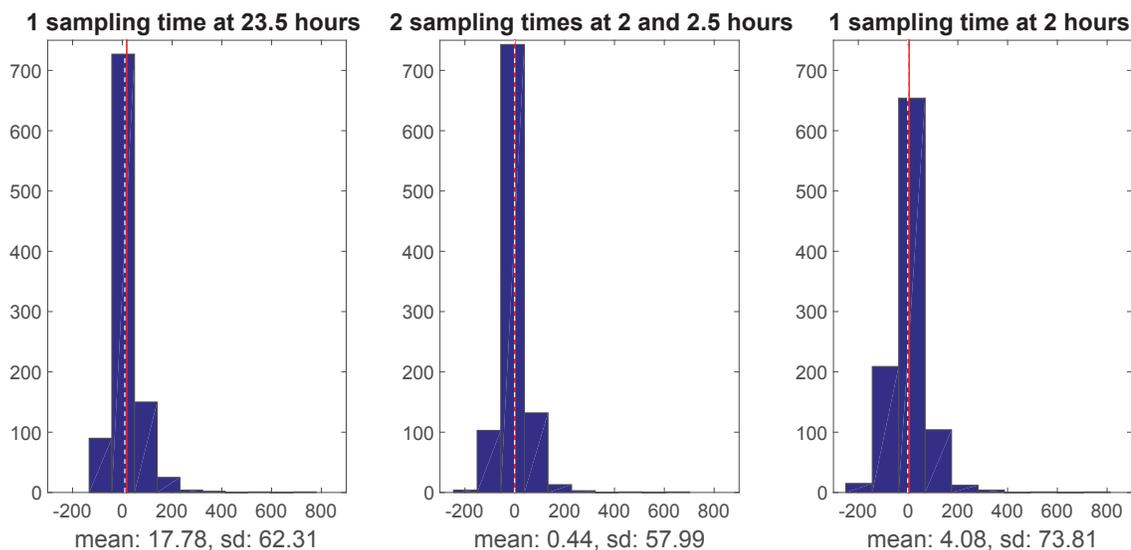


Figure 4.17 – Best sampling times for clearance. Left : one point between 12 to 24 hours post first dose administration. Middle : 2 points between 0 to 24 hours post first dose administration. Right : 1 points between 0 to 24 hours post first dose administration. Mean of difference is in red ; median in white.

4.4 Discussion

In this paper, we tested *a posteriori* approach to individualize MPH regimen for children with ADHD. An EBE process was integrated into our methodology for *a priori* dose adaptation at population/group level to enable *a posteriori* individual dose adaptation. The previous developed *a priori* approach allows identifying a reference regimen. According to our simulations, 62.4% of children benefit most from this reference regimen. However, there are still nearly 40% of patients whose treatment response is sub-optimal and for whom a dose adaptation is required. Moreover, an *a priori* optimized dosing of individual ADHD child can not be done, because there are no reliable predictor of the response and the optimal dose [14]. In this work, we have investigated potential patient characteristics that would require dose adaptation. Using EBE, we showed that only MPH clearance had to be taken in account for regimen individualization. A minimally invasive way to measure clearance is also proposed and discussed.

First, we investigated the influence of patient variability on average PK parameters to identify the threshold for which *a priori* approach has to be switched to *a posteriori* one. We found that a CV of 29% for PK parameters could be considered threshold for switching, as illustrated in Figure 4.12. For CV less than 29%, the reference regimen can be used, otherwise treatment individualization is required. We determined that the clearance was the key parameter for dose adaptation. With an error risk of 5%, the reference regime (Medium : 35 mg/day for a 26-kg child) is optimal if the individual clearance is between 210 and 420 L/h, but the dose should be decreased (Small : 15-34 mg) for lower and increased (Large : 35-60 mg) for higher clearance values.

The most obvious reason for interindividual differences in clearance is the intrinsic body weight increase with age. We found that clearance (CL/F) was strongly correlated to the volume of distribution (Vd/F). Following oral administration of MPH, estimates of CL/F decreased with age. However, after normalizing by weight, CL/F became more similar between age groups with the exception of the youngest age group, which had higher values [15, 16]. Differences in renal function can not account for CV in MPH systemic clearance, as unchanged methylphenidate appears in the urine only in small quantities (<1%). By contrast, transformation of methylphenidate into the therapeutically inactive α -phenyl-2-piperidyl acetic acid (ritalinic acid) (PPAA) by the carboxylesterase (CES) 1 is rapid and extensive. Peak plasma concentrations of PPAA are attained approximately 2 hours after administration of MPH and are 30-50 times higher than those of the unchanged substance. The bulk of the MPH dose is thus excreted in the urine as PPAA (60-86%). Interindividual differences in clearance could be accounted by differences in genetic and nongenetic factors determining the CES1 ability to hydrolyze the drug.

Two major structural haplotypes of CES1 have been reported. The first of these contains the prototype of CES1, known as CES1A1, and a CES1-like variant called CES1A2, inversely located on chromosome 16q13-q22.1. The level of CES1A2 mRNA transcribed from the CES1A2 gene were substantially lower than those transcribed from the CES1A1 variant. The other haplotype is composed of

CES1A1 and CES1A3, which is a CES1-like pseudogene also located in opposite orientation. CES1A3 is a pseudogene because of a premature stop codon in exon 3 [17]. Besides structural variation, several other types of variation have been reported in CES1A1 and CES1A2, including SNPs (single-nucleotide polymorphism) and small insertion/deletion polymorphisms. The functional impact of several SNPs has not yet been assessed. However, a SNP located in the promoter of CES1A1, rs3815583 (-75 T>G), has been associated with methylphenidate-induced appetite reduction [18]. Given that carboxylesterases are responsible for hydrolysis of a wide variety of xenobiotic and endogenous compounds, it is conceivable that CES1A might be induced in response to xenobiotics from the environment or diet and endobiotics, and likely other drug metabolizing enzymes. Predose profiling of endogenous small molecules in the blood (pharmacometabolomic profiling), combine with genotyping, may help predict the activity of CES1 on the individual level [19]. However, we propose that direct estimation of MPH clearance after a test dose would be a more direct strategy for MPH individualization.

Other computational methodologies for the selection of dose have been proposed. For example, Holford *et al* proposed a method to select a priori the adequate level of dose individualization (population, group or individual) based on the coefficient of variation of Pop-PK parameters and the concept of Safe and Effective Variability [20]. Nevertheless, this differentiation can not be applied for a given patient. Diaz *et al* proposed an a posteriori approach using a mixed-linear approximation for non-linear models to individualize drug dosage in a particular patient [21–23]. An iterative process had been developed to select an optimum dosage using blood samples to estimate an individual parameter and calculate dose whose its concentrations reached target range of concentrations. However, this approach requires a lot a blood samples to describe the mixed-linear model and then to estimate individual parameters to reach the optimum dosage.

We propose that combining *a priori* and *a posteriori* approaches based on Pop-PK modelling and simulation provides a timely and cost-effective strategy for the task of dose adaptation. Pop-PK modelling describes quantitative dose-

concentration relationships while taking into account differences between patients. In a first *a priori* step, Pop-PK model enables to estimate a reference regimen. In case of suboptimal response, EBE techniques in Pop-PK model enable to estimate the individual PK parameter (CL/F) critical for dose adaptation. Our simulations suggest that one blood sampling at 2 hours post dose is sufficient to adequately estimate individual clearance (Figure 4.17). Given the challenges of titration in clinical practice and the variability of the optimal stimulant regimen, our strategy may constitute a sound and practical option. At this stage, our proposal has several important limitations and challenges. First, these results are based on simulations and they have to be validated and confirmed in clinical trials. They are based on immediate release methylphenidate, which is only used where and when long-acting forms are not available or useful. Similar Pop-PK model and simulation, as well as clinical validation, have to be done for the numerous methylphenidate long-acting preparations. They have to be reproduced for the different preparations of salts of amphetamines that are widely used in ADHD treatment. However, our proposed modelling and simulation approach can be considered as a first step to accelerate and save costs in the stimulant titration process for ADHD.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA : The worldwide prevalence of ADHD : a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 164 :942-948, 2007.
- [2] Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA : ADHD prevalence estimates across three decades : an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 43 :434-442, 2014.
- [3] Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, The Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(2 Suppl) :26S-49S, Feb 2002.
- [4] Garfield CF, Dorsey ER, Zhu S, Huskamp HA, Conti R, Dusetzina SB, Higashi A, Perrin JM, Kornfield R, Alexander GC : Trends in attention deficit hyperactivity disorder ambulatory diagnosis and medical treatment in the United States, 2000-2010. *Acad Pediatr*. 12 :110-116, 2012.
- [5] Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, Davies M, Clevenger W, Wu M, Arnold LE, Abikoff HB, Bukstein OG, Conners CK, Elliott GR, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Jensen PS, Kraemer HC, March JS, Newcorn JH, Severe JB, Wells K, Wigal T : Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD : the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 40 :180-187, 2001.
- [6] Pliszka, S., AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(7) : 894-921, 2007
- [7] American Academy of Pediatrics. ADHD : Clinical Practice Guideline for

- the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 128(5) : 1007-1022, 2011. doi : peds.2011-2654 [pii] ; 10.1542/peds.2011-2654
- [8] Bonnefois G, Barrière O, Li J, Nekka F : An Evaluation Approach for the Performance of Dosing Regimens in ADHD Treatment. *Submitted to Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* Jun 2016.
- [9] Garraffo R, Iliadis A, Cano JP, Dellamonica P, and Lapalus P : Application of bayesian estimation for the prediction of an appropriate dosage regimen of amikacin. *J Pharm Sci* , 78(9) :753-757, Sep 1989.
- [10] El Desoky E, Meinshausen J, Bühl K, Engel G, Harings-Kaim A, Drewelow B, Klotz U : Generation of pharmacokinetic data during routine therapeutic drug monitoring : Bayesian approach vs. pharmacokinetic studies. *Ther Drug Monit*, 15(4) :281-288, Aug 1993.
- [11] Jeannine S, McCune JS, Bemer MJ, Barrett JS, Baker KS, Gamis AS, Holford NGH : Busulfan in infant to adult hematopoietic cell transplant recipients : a population pharmacokinetic model for initial and bayesian dose personalization. *Clin Cancer Res*, 20(3) :754-763, Feb 2014. doi : 10.1158/1078-0432.CCR-13-1960.
- [12] Health Canada. Guidance for industry : Conduct and analysis of bioavailability and bioequivalence studies - part b : Oral modified release formulations, Jan 1996. Available from : <http://www.hc-sc.gc.ca>
- [13] Grabowski T, Raczyńska-Pawełec A, Starościak M, Jaroszewski JJ. Evaluation of sampling spacing in pharmacokinetic studies using six sigma method. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*.41(3) :251-60, Jun 2014. doi : 10.1007/s10928-014-9361-5
- [14] Retz W, Retz-Junginger P. Prediction of methylphenidate treatment outcome in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psy-*

- chiatry Clin Neurosci*, 264 Suppl 1, S35-43, 2014. doi :10.1007/s00406-014-0542-4.
- [15] Wigal SB, Gupta S, Greenhill L, Posner K, Lerner M, Steinhoff K, Wigal T, Kapelinski A, Martinez J, Modi NB, Stehli A, Swanson J. Pharmacokinetics of Methylphenidate in Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 17(2) :153-164, 2007. doi : 10.1089/cap.2007.0043
- [16] Childress A, Newcorn J, Stark JG, McMahan R, Tengler M, Sikes C. A Single-Dose, Single-Period Pharmacokinetic Assessment of an Extended-Release Orally Disintegrating Tablet of Methylphenidate in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 ; doi :10.1089/cap.2015.0261
- [17] Fukami T, Nakajima M, Maruichi T, Takahashi S, Takamiya M, Aoki Y, McLeod HL, Yokoi T. Structure and characterization of human carboxylesterase 1A1, 1A2, and 1A3 genes. *Pharmacogenet. Genomics*. 2008 ; 18(10), 911-920. doi :10.1097/FPC.0b013e32830b0c5e
- [18] Bruxel EM, Salatino-Oliveira A, Genro JP, Zeni CP, Polanczyk GV, Chazan R, Rohde LA, Hutz MH. Association of a carboxylesterase 1 polymorphism with appetite reduction in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate. *The pharmacogenomics journal*. 2013 ; 13(5), 476-480.
- [19] Rasmussen HB, Bjerre D, Linnet K, Jurgens G, Dalhoff K, Stefansson H, Hankemeier T, Kaddurah-Daouk R, Taboureau O, Brunak S, Houmann T, Jepsen P, Pagsberg AK, Plessen K, Dyrborg J, Hansen PR, Hansen PE, Hughes T, Werge T, INDICES Consortium. Individualization of treatments with drugs metabolized by CES1 : combining genetics and metabolomics. *Pharmacogenomics*. 16(6) : 649-665, 2015. doi :10.2217/pgs.15.7

- [20] Holford NHG, Buclin T : Safe and effective variability-a criterion for dose individualization. *Ther Drug Monit*, 34(5) :565-8, Oct 2012. doi : 10.1097/FTD.0b013e31826aabc3.
- [21] Diaz FJ, Rivera TE, Josiassen RC, de Leon J : Individualizing drug dosage by using a random intercept linear model. *Stat Med*. 26(9) :2052-2073, Apr 2007. Available from : <http://dx.doi.org/10.1002/sim.2636>.
- [22] Diaz FJ, Yeh HW, de Leon J : Role of Statistical Random-Effects Linear Models in Personalized Medicine. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 10(1) :22-32, Mar 2012. Available from : <http://dx.doi.org/10.2174/1875692111201010022>.
- [23] Diaz FJ, Cogollo MR, Spina E, Santoro V, Rendon DM, de Leon J. Drug dosage individualization based on a random-effects linear model. *J Biopharm Stat*. 22(3) :463-484, 2012. Available from : <http://dx.doi.org/10.1080/10543406.2010.547264>.

4.5 Annexes

Doses (mg)	Times	Doses (mg)	Times
10 5 5	6 10 13	5 15 15	7 11 14
20 10 5	7 11 14	20 10	6.5 10.5 13.5
5 10 15	6 10 13	5 20 10	7 11 14
5 10 5	6 10 13	5 20 15	6.5 10.5 13.5
5 15 10	6.5 10.5 13.5	5 25 10	7 11 14
5 15 10	6 10 13	5 5 5	6.5 7.5 8.5
5 15 10	7 11 14	5 5 5	6 10 13
5 15 15	6.5 10.5 13.5	5 5 5	6 7 8
5 15 15	6 10 13		

Tableau 4.II – Individual optimized regimens selected in Case 3, as illustrated in Figure 4.9

Letter	Doses (mg)	Times	Letter	Doses (mg)	Times
A	10 20	7 12	V	5 15 15	7.5 10.5 13.5
B	10 20	8 12	W	5 15 15	8 10 13
C	20 10 5	7 11 14	X	5 15 15	8 11 13
D	5 10 15	7.5 10.5 12.5	Y	5 15	7.5 8.5
E	5 10 15	7.5 9.5 12.5	Z	5 15	8 9
F	5 10 15	8 10 12	AA	5 20 10	8 11 13
G	5 10 15	8 11 12	AB	5 20 10	8 11 14
H	5 10 15	8 11 13	AC	5 20 15	7.5 10.5 13.5
I	5 10 15	8 9 12	AD	5 25 10	8 11 14
J	5 10 20	7.5 9.5 12.5	AE	5 25	7.5 11.5
K	5 10	7.5 10.5	AF	5 25	8 11
L	5 10	7.5 11.5	AG	5 5 20	7.5 10.5 11.5
M	5 10	7.5 8.5	AH	5 5	7.5 10.5
N	5 10	7.5 9.5	AI	5 5	7.5 11.5
O	5 10	8 10	AJ	5 5	7.5 12.5
P	5 10	8 11	AK	5 5	7.5 9.5
Q	5 10	8 9	AL	5 5	8 10
R	5 15 10	7.5 10.5 13.5	AM	5 5	8 11
S	5 15 10	8 10 13	AN	5 5	8 12
T	5 15 10	8 11 13	AO	5 5	8 9
U	5 15 10	8 11 14			

Tableau 4.III – Individual optimized regimens selected in Case 4, as illustrated in Figure 4.11

CHAPITRE 5

DE LA CONCEPTION À LA COMMERCIALISATION

“Une application vaut mille mots”- Jun Li

Comme présentée dans le Chapitre 3, une application web a été développée, permettant au clinicien de tester les régimes d’administration et d’en évaluer la performance pour le MPH à libération immédiate. Compte tenu de la pratique clinique, des formulations à libération prolongée du MPH ont été implémentées dans l’application web afin de permettre leur combinaison avec des formulations immédiates. Cette application a par la suite fait l’objet d’un processus de valorisation par l’Université de Montréal afin d’être proposée sous forme mobile. Les étapes qui ont mené à cette réalisation sont présentées dans ce chapitre où l’accent est mis sur : l’aspect translationnel de nos travaux de recherche, le cadre légal des applications mobiles et leur place dans le contexte de la santé numérique.

De la conception à la commercialisation

5.1 Motivations et Origines du projet

Depuis le début de notre collaboration avec un groupe de psychiatres du Centre Hospitalier pour enfants de l'Est de l'Ontario (CHEO), la possibilité d'implémenter notre algorithme, mis à jour dans le contexte du TDA/H, en une interface web, a été un des objectifs principaux à atteindre afin d'en faire un outil d'aide à la décision clinique. En effet, l'équipe du CHEO avait développé un site internet dans le cadre de leur pratique clinique en utilisant un essai randomisé chassé-croisé en triple aveugle pour l'évaluation des effets des psychostimulants, où les questionnaires étaient remplis directement en ligne sur <http://www.stopandlisten.ca/>. L'algorithme développé dans cette thèse devait être intégré à ce site afin d'envisager différentes posologies qui accommodent les patients dans leur quotidien.

En parallèle, au sein de notre laboratoire de Pharmacométrie de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal, une application web était en cours de développement dans le cadre d'un projet d'adaptation posologique de la cyclosporine chez les enfants dans la transplantation des cellules souches hématopoïétiques [1, 2]. L'algorithme proposait une adaptation posologique fondée sur une stratégie d'échantillonnage limité afin de minimiser le nombre et la durée des prélèvements sanguins (*Limited Sampling Strategy*). Cette expérience a grandement servi lors de l'élaboration de cet aspect translationnel de la thèse.

5.2 Aspects translationnels

La recherche translationnelle est un domaine récent qui vise à rapprocher les aspects fondamentaux et cliniques puisque le transfert des connaissances théoriques et des percées expérimentales dans la pratique clinique est souvent difficile [3]. Le rôle des chercheurs impliqués dans cette approche est d'identifier les nouvelles découvertes en recherche fondamentale pour les relier aux besoins du clinicien. En

conséquence, la recherche translationnelle, généralement réalisée en milieu académique, est un processus qui transforme les innovations scientifiques en de nouveaux produits de santé ou des méthodes thérapeutiques et de diagnostic [4]. Ce processus translationnel prône des boucles de rétroactions itératives entre la recherche fondamentale, appliquée, et la recherche clinique, abolissant de fait les barrières entre les chercheurs fondamentaux, les équipes médicales et les patients. Cette recherche centrée sur les patients permet d'accélérer les progrès scientifiques au niveau clinique en mettant les besoins et aspirations des équipes cliniques au centre des préoccupations [4].

Ce processus, souvent appelé *from benchside to bedside* (du laboratoire au chevet du patient), est le reflet d'un dialogue entre les tendances et les priorités de la communauté scientifique, de la société, de l'industrie et des systèmes de santé, telle qu'illustré par la figure 5.1 [4].

5.3 Santé numérique ou e-Santé : médecine d'aujourd'hui et de demain ?

Le terme d'e-Santé semble apparaître fin 1999 lors d'une présentation d'une étude australienne, pendant le septième congrès de télémédecine. Le concept est défini comme l'usage combiné d'internet et des technologies de l'information à des fins cliniques, éducationnelles et administratives, à la fois localement et à distance [5]. Depuis cette introduction, l'e-Santé regroupe tout ce qui contribue à la transformation (traduction) numérique du système de santé ou dans d'autres secteurs tels que le médico-social, et s'organise autour de différents axes incluant la robotique, la télésanté, la télémédecine ou la m-Santé (figure 5.2) [5]. Ces notions seront définies brièvement puisqu'elles vont au delà des objectifs de cette dissertation à l'exception de la m-Santé à laquelle ce présent chapitre fait référence.

A l'échelle internationale, il n'y a pas encore de consensus relatif à la définition de la télésanté. Elle fait généralement référence à tout service de santé prodigué à distance. En outre, la télésanté intègre, en plus de la prestation des soins, les

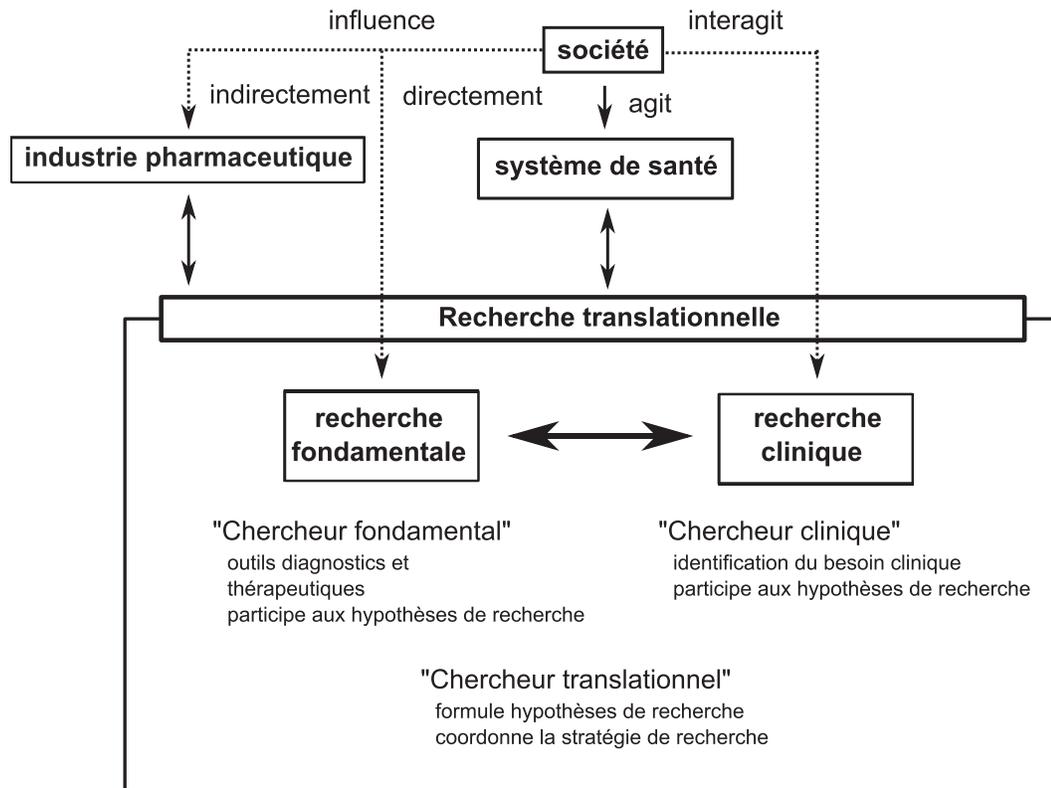


Figure 5.1 – Vue d’ensemble simplifiée des acteurs impliqués dans la recherche translationnelle.

dimensions de prévention et de maintien de la santé, et se décline en autant de contextes cliniques, de professions ou de spécialités, retrouvés dans le domaine de la santé. Ainsi la télémédecine et la télépharmacie sont par exemple les activités pratiquées par les médecins et les pharmaciens à distance.

Au Québec, ce concept a été défini en 2005 et regroupe “toute activité, service, système lié à la santé ou aux services sociaux, pratiqué au Québec, à distance et au moyen des technologies de l’information et des communications à des fins éducatives, de diagnostic ou de traitement, de recherche, de gestion clinique ou de formation. Toutefois, cette expression ne comprend pas les consultations par téléphone” [6]. Cette pratique est d’autant plus nécessaire que le territoire du Québec est vaste.

La Robotique quant à elle, bien qu’ayant de nombreuses applications connexes

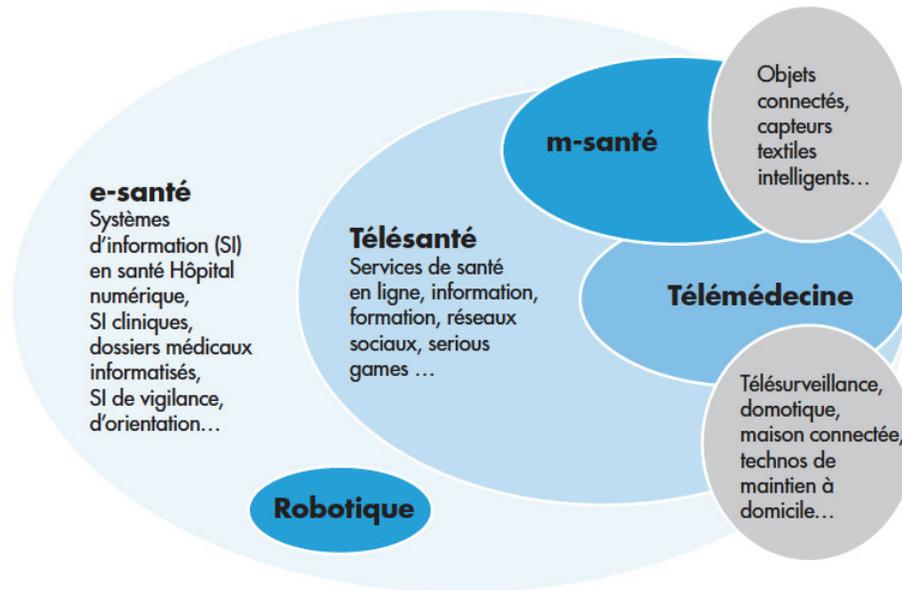


Figure 5.2 – Vue d’ensemble des axes de l’e-Santé. D’après [5]

(militaire, aéronautique, construction..), progresse aussi dans le domaine de la santé (robotique chirurgicale, de réhabilitation) et d’assistance à la personne (compagnon “robot domestique”, surveillance, dépendance, handicap..) comme les petits robots appelés MEDi de la société canadienne RxRobots, utilisés en pédiatrie [7]. En outre, depuis 2010, au Québec, le Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ) utilise un robot le “Pillpick”, à la place des pharmaciens de l’hôpital, pour compter des pilules [8].

Le concept de m-Santé ou santé mobile est apparu en 2005 pour désigner d’abord “l’utilisation des communications mobiles émergentes en santé publique” [9, 10]. Ultérieurement, dans un rapport de 2009, l’OMS définit la m-Santé comme étant les pratiques médicales et de santé publique reposant sur des dispositifs mobiles tels que les téléphones portables, systèmes de surveillance des patients, assistants numériques personnels et autres appareils sans fil. La m-Santé utilise les fonctionnalités du téléphone de base allant du sms en passant par des composantes plus sophistiquées comme la 3G/4G ou le GPS. En outre, pour une grande part de la

population, l'utilisation des téléphones ou des tablettes sont des points d'accès incontournables, voire quasi exclusifs d'internet. Les progrès de la téléphonie et de la démocratisation des téléphones intelligents (*smartphone*) a profondément élargi le champ du possible en santé avec un impact réel sur la pratique clinique des professionnels de santé mais aussi sur la vision des patients de leur rôle.

Ceci a motivé notre volonté de proposer une application mobile utilisable sur tablettes, téléphones ou autres supports mobiles. Pour avoir une idée du potentiel du marché des applications et son évolution rapide, le volume mondial des applications mobiles en santé (au sens large) est passé de 6 000 en 2010 à 20 000 en 2012, et à 100 000 en 2013 [10]. Ce développement exponentiel est déterminant pour l'avenir de la santé mobile avec le déploiement d'un nombre de plus en plus croissant d'applications. Par contre, de ce grand nombre, seule une fraction sera assurée d'une pérennité, dont celles fondées sur des bases scientifiques solides et d'utilisation facile.

En outre, parmi les applications du m-Santé, la notion d'objets connectés de santé s'est imposée à une classe d'appareils utilisant des capteurs. Ces objets, tels que les bracelets mesurant l'activité physique, la qualité de sommeil ou les balances connectées, rendent possible des services inédits par des capacités de mesure et de connexion au service de la santé. Dans le domaine de l'utilisation des médicaments, des piluliers (Imedipac) qui envoient des messages en cas d'oubli ou des bouchons de tubes de médicament connectés (GlowCaps) ont aussi été commercialisés. De nos jours, 15 milliards d'objets connectés sont en vente et il est estimé que d'ici 2020, ce nombre pourrait augmenter jusqu'à 80 milliards d'objets. Une revue plus exhaustive de ces applications dans différents domaines thérapeutiques (pédiatrie, diabète, oncologie...) a été réalisée récemment [11, 12].

Ce développement exponentiel n'est pas sans poser des questions réglementaire et d'ordre éthique. Au niveau réglementaire, la sécurité d'utilisation des applications m-Santé impose une classification bien définie pour déterminer si celles-ci constituent des dispositifs médicaux ou de simples gadgets sans risque pour l'utilisateur. D'autre part, la confidentialité des données collectées doit être respectée

pour la protection de la vie privée des usagers et ne pas ébranler leur confiance en ces outils. Le stockage de ces données, qui peut constituer un défi au niveau logistique, doit aussi être bien planifié lors du développement. Ces enjeux seront développés dans la section 5.5.

5.4 De la e-Santé vers la m-Santé

Dans les années 1990, la santé 1.0 correspondait à la e-Santé avec la création des premiers sites d'information de type encyclopédique dont Doctissimo qui en est l'emblématique figure de proue. Dans les années 2000, avec le développement des réseaux de patients et des professionnels de santé tel que Carenity, la santé 2.0 incluait le web participatif, social, communautaire ou interactif [13]. Ces forums d'échange sur internet font ainsi émerger la société en tant qu'acteur supplémentaire dans la relation praticien-patient, jusque là exclusivement réservé à ce dernier duo.

De nos jours, avec l'arrivée rapide et massive des appareils connectés, la santé a fait un "saut quantique" en intégrant l'intelligence de ces outils dans la relation patient/médecin. Le terme de santé 3.0, en cours de construction, est alors introduit, avec un patient "connecté" tout comme son médecin. En outre, le patient peut réaliser le suivi de sa maladie et participer à ses soins, spécialement lorsqu'il s'agit d'une maladie chronique [14].

Notre algorithme et l'application qui en découle se situent dans cette approche de santé 3.0 pouvant influencer directement la pratique en tant qu'outil d'aide à la décision clinique et permettant au patient un suivi de sa maladie.

A chaque étape, l'éducation à la santé du patient évolue tout comme sa participation à ses soins et son implication dans son projet de vie tel qu'illustré dans la figure 5.3.

Tel que mentionné sur la figure 5.3, d'un patient passif correspondant à la vision paternaliste où le médecin décidait de tout (santé 1.0), celui-ci devient éclairé lorsqu'il s'informe et échange sur les supports numériques tel qu'Internet et les forums de discussion dédiés à la santé rééquilibrant dès lors la relation patient/clinicien

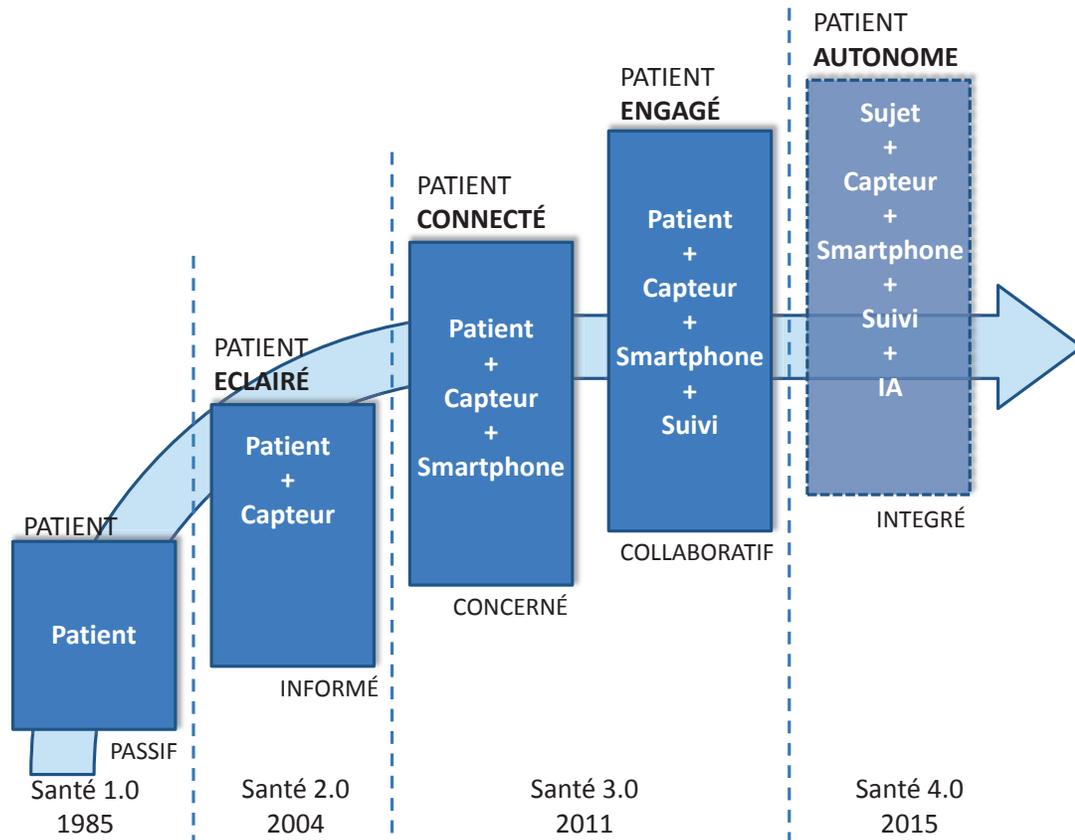


Figure 5.3 – Evolution de la santé, du statut du patient et des outils utilisés en santé numérique. IA : intelligence artificielle. Adapté de [15]

vers une relation plus collaborative. L'arrivée de ces technologies numériques participent au concept d'*empowerment* du patient, *i.e* "le processus par lequel une personne parvient à mobiliser et développer des ressources personnelles pour agir dans le cadre d'une situation qui, initialement, dépasse ses ressources et sa capacité d'y faire face" [16]. Avec l'utilisation des téléphones intelligents (*smartphone*) dans le domaine de la santé, une nouvelle étape est franchie où patient et clinicien sont considérés comme connectés. Avec les nouvelles fonctionnalités et les applications mobiles, les patients peuvent aussi faire un suivi de leur santé au cours du temps et sont interconnectés avec le système de soin (médecin et pharmaciens ont accès aux données du patient). Cet ajout permet au patient d'être un acteur engagé et de contrôler certains aspects de sa santé tels que le suivi et la mesure de sa glycémie

sanguine [17].

La mise en marché d'une application nécessite des étapes indispensables et impliquent différents intervenants.

5.5 Pour une commercialisation réussie

Tel que mentionné plus haut, l'application d'adaptation posologique du MPH pour le traitement du TDA/H a été développée à l'intention des cliniciens en tant qu'utilisateurs principaux et impliqués en première ligne (généralistes) ou au delà (psychiatres). En conséquence, une collaboration étroite avec le milieu médical devait s'effectuer tout au long du développement, afin d'inclure de la façon la plus appropriée les spécificités de la réalité clinique et de faciliter l'interprétation des résultats fournis par l'application.

5.5.1 Développement de l'algorithme : collaboration entre pharmacométrie et médecine

Le coeur de l'algorithme, tel que présenté dans le chapitre 2, est un outil d'adaptation posologique qui est de nature assez générale impliquant des indicateurs thérapeutiques génériques du Suivi Thérapeutique Pharmacologique.

5.5.1.1 Identification du besoin médical

Tel que mentionné dans le Chapitre 1 et dans la discussion du Chapitre 3, différentes formulations à libération immédiate ou prolongée sont disponibles pour le MPH. L'idéal aurait été de remplacer intégralement les prises multiples des formulations immédiates par une prise unique de la formulation prolongée. Or les profils PK correspondant ne se superposent pas, rendant difficile une telle alternative. Si bien qu'une combinaison de ces deux types de formulation a commencé à être utilisée en pratique clinique, en complétant l'effet immédiat soit par un effet "boost" au début de la journée ou un maintien à la fin de journée [18, 19]. Il est donc primordial, pour bien réussir cette combinaison, de visualiser clairement les profils

PK qui en résultent et d'en évaluer la performance. Ceci a constitué un objectif majeur de ce travail de collaboration.

Le fait d'impliquer très tôt une équipe médicale a permis d'anticiper les composantes essentielles d'entrées et de sorties de l'algorithme, tout en assurant l'ergonomie de l'application.

5.5.1.2 Validation de l'aspect scientifique des composants de l'application

La preuve de concept de l'algorithme a été réalisée dans le langage Matlab[®]. Dans le Chapitre 2, les concentrations de médicaments étaient simulées en utilisant un logiciel de pharmacocinétique de population largement répandu NONMEM[®]. Or dans une optique de commercialisation, une application *stand-alone* est souvent préférable. En conséquence, l'implémentation des équations mathématiques des modèles de pharmacocinétique de population dans le langage Matlab[®] a été réalisée sans le support de NONMEM[®] et a été validée par comparaison des percentiles des concentrations simulées par l'algorithme et par NONMEM[®]. La forme *stand-alone* de l'algorithme a par la suite été traduite en code C. Le contexte et hypothèses scientifiques qui soutiennent l'algorithme implémenté dans l'application ont été développés dans le chapitre 3.

5.5.2 Compréhension du cadre juridique suivant les dispositions des autorités de régulation

Le cadre juridique mis en place par les autorités de régulation (FDA, Santé Canada, EMA) comporte essentiellement des lois sur la protection des données de l'utilisateur et des lois sur les dispositifs médicaux, qui sont les deux axes principaux réglementaires.

5.5.2.1 Protection des données

Les agences de régulation et les organisations de santé reconnaissent l'expansion rapide du marché de la m-Santé et l'utilisation d'applications ou d'objets connectés pour un grand nombre de domaines, avec des bénéfices mais aussi des risques associés pour la santé des utilisateurs. Dans un rapport de l'OMS réalisé en 2009, une absence d'évaluation systématique de la relation coût-efficacité des applications, couplée à l'absence systématique de lignes directrices sur la sécurité et la confidentialité des données de l'utilisateur sont autant de difficultés rencontrées qui limitent une implémentation réussie de la m-Santé dans nombre d'Etats Membres de l'OMS [20]. Il est donc nécessaire de proposer des lignes directrices pour garantir la sécurité dans la transmission des données et leur stockage [12, 20]. Pour répondre au défi des données à l'ère numérique, l'Union Européenne a réalisé récemment une réforme de la protection des données, laquelle est un droit fondamental garanti par l'article 8 de la Charte des Droits Fondamentaux (Règlement général sur la protection des données [21]). En comparaison, la protection des données, aux Etats-Unis, est moins régulée ou légiférée à l'exception notable de la Californie. Néanmoins, une protection des données en ligne chez les enfants de moins de 13 ans a été votée en 1998 et révisée en 2013 (*Children's Online Privacy Protection Act*). Le Canada, quant à lui, se rapproche de l'Europe avec la Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques. Néanmoins l'objet de cette loi ne prend pas en compte la protection des données face aux problèmes posés par le numérique puisqu'il s'agit de la protection des renseignements personnels relevant des institutions fédérales et du droit d'accès des individus aux renseignements personnels les concernant. Ceci appellerait donc à une nécessaire réforme de cette loi.

5.5.2.2 Lois sur les dispositifs médicaux

Le Plan d'action d'e-Santé 2010-2020 de l'Union Européenne indiquait que la croissance de la m-Santé avait tendance à gommer la distinction entre la prestation

traditionnelle des soins cliniques et l'auto-administration de traitements médicaux et de soins de confort. Les applications de santé mobile et de bien-être destinées aux patients nécessitent de disposer d'un cadre juridique clair afin de permettre leur développement, leur adoption et leur usage en toute sécurité pour les patients.

Bien que les principales agences réglementaires (FDA, Santé Canada, UE) n'aient pas émis de recommandations claires concernant le processus de développement des applications de la m-Santé, des directives pour la catégorisation des applications en tant qu'appareils médicaux ou non, ont été formulées.

En Europe, depuis janvier 2012, dans le but d'aider les développeurs de logiciels et les fabricants à catégoriser leurs produits, l'Union Européenne a proposé des critères pour permettre cette identification en fonction de l'utilisation envisagée. Les dispositifs médicaux sont ensuite classés en quatre catégories selon un risque croissant pour le patient.

De même, la FDA a publié en 2013 un guide sur les applications mobiles médicales, récemment mis à jour (Février 2015 : *Mobile Medical Applications : Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*) où l'agence américaine informe les fabricants d'applications et les distributeurs sur la façon dont elle entend appliquer son autorité de réglementation sur les applications utilisant des plateformes mobiles. En outre, la FDA s'intéresse plus à la fonctionnalité des applications qu'au plate-formes mobiles. De plus et contrairement à l'approche développée par l'Union Européenne, celle, retenue par la FDA, consiste à surveiller les seules applications mobiles qui sont des dispositifs médicaux et dont la fonctionnalité pourrait présenter un risque pour la sécurité des patients si l'application ne fonctionne pas comme prévu. En conséquence, l'usage envisagé de l'application détermine s'il s'agit d'une application médicale ou pas. Trois grandes catégories ont été définies suivant l'usage prévu et le risque pour le patient [12]. La première considère l'application comme une application médicale (*YES*) qui présente un risque allant de faible à élevé pour le patient. A l'intérieur de cette catégorie, trois classes ont été proposées : la classe I, correspondant aux contrôles généraux, la classe II où des contrôles additionnels doivent être réalisés, et la classe III qui nécessite une approbation de pré

commercialisation (*Premarket Approval Application*). La deuxième catégorie (*NO*) correspond à une application non médicale qui présente un risque faible ou inexistant pour le patient. De telles applications mobiles ne sont pas régulées par la FDA (outils d'éducation, auto enregistrement...). Enfin la troisième et dernière catégorie (*MAY BE*) ou zone grise présente un risque faible pour le patient mais l'application peut quand même être considérée comme une application médicale (rappels, calculs simples...). Dans ce cas, la FDA encourage à prendre des exigences réglementaires supplémentaires. Du fait de cette zone grise, le choix d'une application mobile, en tant qu'application médicale, peut être potentiellement sujet à interprétation [12].

5.5.3 Stratégie de commercialisation et la croissance “exponentielle” de partenaires

Généralement, les compétences juridiques, de marketing et entrepreneuriales sont plutôt annexes aux compétences cardinales nécessaires en recherche. Des structures répondant à de tels besoins sont nécessaires afin de guider tout au long de ces processus les équipes de recherche dans la valorisation de leurs travaux de recherche. A l'Université de Montréal, Gestion UNIVALOR, une société en commandite, représente une telle structure qui est impliquée principalement dans les transferts technologiques. Cette société nous a guidés tout au long des différentes étapes, telles que définies dans la figure 5.4.

5.5.3.1 Etude de marché

Dès les premiers contacts avec Gestion UNIVALOR, après la présentation de notre application web et de ses futures perspectives, une étude de marché fut réalisée par Gestion UNIVALOR afin de mieux cerner le marché actuel, le potentiel de commercialisation, les principales applications concurrentes, l'analyse réglementaire préliminaire suivant les lignes directrices de la FDA, et la première estimation du prix d'achat. D'après le rapport initial, notre application serait dans la catégorie *MAY BE* et tomberait dès lors, dans la “zone grise” préalablement définie.

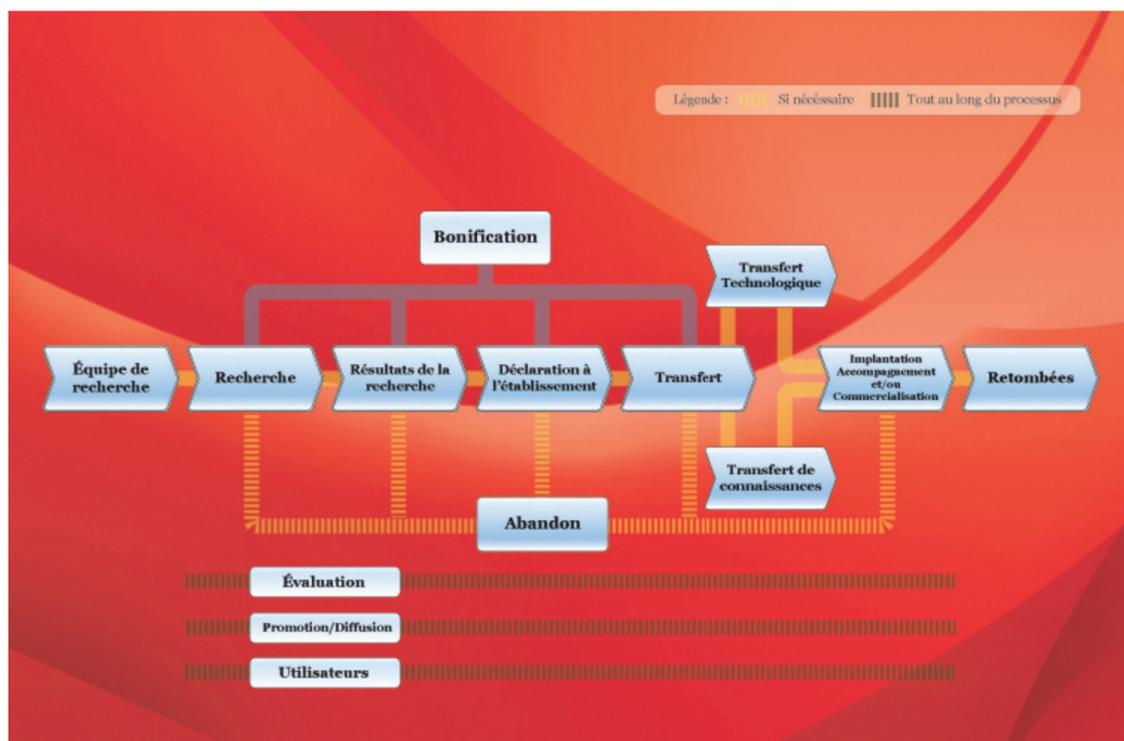


Figure 5.4 – Schéma du processus de valorisation. D’après [22]

5.5.3.2 Propriété intellectuelle (PI)

La propriété intellectuelle regroupe l’ensemble des droits exclusifs accordés sur les créations intellectuelles. Au Canada, six types de droits de PI sont reconnus dont le brevet et le droit d’auteur que nous avons été amené à envisager.

5.5.3.2.1 Déclaration d’invention à l’établissement

En plus de réfléchir sur les approches réglementaires, une déclaration d’invention enregistrée par l’Université est obligatoire pour une éventuelle commercialisation. Elle a été rédigée afin de présenter l’innovation et de permettre aux agences compétentes de réfléchir aux moyens de protection adéquats dont le dépôt d’un brevet. La déclaration d’invention permet notamment d’identifier les co-auteurs de l’invention et de définir leur pourcentage de contribution. En outre, cette déclaration permet de définir le rôle de Gestion UNIVALOR dans le processus de valorisation de la

recherche.

5.5.3.2.2 Patent (Brevet) or not Patent : That is the question ?

Un des aspects fondamentaux qui s'est très vite imposé dans nos discussions est le choix ou non de breveter l'application. Un brevet est accordé par des pays en échange d'une description complète d'une invention. Un fois breveté, le détenteur a le droit d'empêcher quiconque de fabriquer, utiliser ou vendre ladite invention pour une période limitée dans le temps [22]. Néanmoins, la même demande de brevet devra être déposée et acceptée dans chaque pays pour lequel le propriétaire souhaite une protection. Cette analyse est réalisée par un agent de brevet. Pour qu'une invention soit brevetable, elle doit satisfaire à trois exigences :

- la nouveauté
- l'apport inventif ou de non-évidence
- l'utilité

Cette étape nécessite des échanges assez soutenus afin que l'agent de brevet ait les meilleures informations disponibles pour permettre de rendre l'avis le plus éclairé possible. Dans le cadre de notre projet, du fait de la divulgation de l'application un an avant cette demande, peu d'éléments étaient encore brevetables. Néanmoins, une demande de brevet provisoire fut déposée au bureau américain des brevets le 5 décembre 2014, pour deux éléments que nous n'avions pas encore présentés (US 62/088.268, Alexandra Daoud, Northon Rose) :

- la méthode de sélection d'un régime de doses permettant d'atteindre une cible thérapeutique donnée pour un agent thérapeutique donné et ceci même pour des catégories de patients de types "hybrides", telle que mentionnée dans le chapitre 2.
- la méthode d'aide à la décision concernant la prescription de différents médicaments ayant le même principe actif, fondée sur la simulation d'une combi-

raison de formulations à libération immédiate et prolongée, utilisée pour le traitement du TDA/H.

Après cette demande provisoire, un délai de 18 mois est généralement possible pour compléter le dépôt par une demande régulière auprès du bureau américain. Au cours de ce processus, l'agent de brevet et Gestion UNIVALOR ont conclu que la méthode, pour le premier item, présentait une application potentielle en recherche qui ne serait pas implémentée à court terme dans un outil commercialisable. Pour le second item, deux exigences sont rencontrées telles que l'utilité clinique et l'aspect novateur puisque cette version de l'algorithme n'avait pas encore été divulguée. En outre la combinaison des profils PK issus de formulations immédiate et prolongée nécessite les mêmes paramètres PK, utilisés pour les deux types de formulation. Néanmoins, bien que l'aspect novateur soit présent, il semble compliqué de satisfaire au principe de non évidence puisqu'il serait difficile d'argumenter face à un examinateur qu'une personne versée dans le domaine ne pourrait pas reproduire cette combinaison s'il était en situation de devoir la réaliser.

Cette décision de ne pas protéger, par un brevet, la plate-forme d'ajustement de doses n'a pas remis en question la valorisation et le transfert de cette technologie vers un partenaire.

5.5.3.2.3 Cession de la PI

Au cours de ce processus, Gestion UNIVALOR nous a mis en relation avec un partenaire, intéressé à la commercialisation de notre application. En conséquence, un contrat par lequel nous avons fait cession de nos droits de PI à l'Université, a été rédigé pour permettre un processus d'appropriation de l'invention. Par la suite, l'Université a opéré elle même un transfert à Gestion UNIVALOR leur donnant le droit de commercialiser l'invention. Ce document précise en outre le fait que nous ne renonçons pas à nos droits d'utiliser l'application à des fins de recherche et développement ou d'enseignement. En outre, des modalités de partage des revenus éventuels, ont aussi été définis.

5.5.3.3 La recherche de partenaires de recherche et/ou commerciaux

A côté des aspects de protection de l'invention et de requêtes dans le cadre du processus de valorisation (déclaration d'invention, brevet, cession de la PI), Gestion UNIVALOR, nous a mis en relation avec l'entreprise Groupe MMA de Laval qui souhaitait développer une application sur le sommeil pour ensuite proposer des techniques non médicamenteuses de gestion du TDA/H. L'intérêt était donc manifeste pour coupler ces deux approches afin de proposer une application capable de combiner différentes approches (médicamenteuse ou non médicamenteuse) pour permettre une meilleure prise en charge des patients atteints du TDA/H. En outre, le Groupe MMA, de part leur compétence pouvait se charger de l'aspect réglementaire et notamment des différentes certifications de contrôle de qualité (ISO 13485).

Comme mentionné dans le chapitre 3, l'application web proposée ne permettait pas la combinaison de différentes formulations de MPH compte tenu du fait d'un faible nombre de publications concernant les modèles de Pop-PK de ces différentes formulations. Sur les conseils du Docteur Philippe Robaey, nous avons décidé de prendre contact avec une industrie pharmaceutique, Pharmascience Inc., spécialisée dans les génériques. Cette entreprise a commercialisé sur le marché canadien en 1990 une formulation immédiate du MPH, le PMS-Méthylphénidate, générique du Ritalin[®], suivie d'une formulation à libération prolongée, le PMS-Méthylphénidate, générique du Concerta[®], en 2014. Après la présentation de la version web de notre application et des futures perspectives avec l'implémentation de formulations à libération prolongée, Pharmascience Inc., nous a permis d'utiliser les données cliniques qu'ils avaient en leur possession suite à des essais de bioéquivalence qu'ils avaient réalisés pour leurs produits. Une modélisation Pop-PK des génériques et leur *princeps* a été réalisée et les modèles ont été implémentés dans l'application.

De manière générale, ces étapes ont permis d'augmenter les compétences transversales nécessaires à la bonne marche du projet en faisant intervenir des conseillers en valorisation, des juristes, des ingénieurs, des cliniciens, des partenaires indus-

triels, des pharmacométriciens et des développeurs pour implémenter l'algorithme sur différentes plate-formes mobiles.

5.5.3.4 Développement mobile multiplate-forme

En parallèle aux aspects réglementaires se pose la question de l'aspect technologique de l'application, de son ergonomie et du choix relatif au type d'application. Les applications peuvent être classées en applications natives, web-applications ou encore en applications hybrides.

La version académique de notre application est sous forme d'exécutable hébergé sur un serveur virtuel privé. En conséquence, nous avons un support multiplate-forme (pour iOS, Android...), avec pour avantage une mise à jour sans intervention de l'utilisateur et la possibilité de pouvoir passer d'un site internet à une web-application, sans avoir à quitter le navigateur. Néanmoins les interactions telles que le répertoire des contacts, SMS, appareil photo, GPS... avec le téléphone sont limitées. En outre, une web-application n'est pas présente dans les "magasins" (*Store*) comme *App store*, *Google Play*, *BlackBerry App World*, *Marketplace*, ce qui peut être un frein lors de la commercialisation.

A l'opposé, il existe des formes natives où l'application peut être téléchargée sur le téléphone via un "magasin". A chaque nouvelle version, l'utilisateur doit faire la mise à jour de l'application manuellement. Néanmoins, une application native est toujours plus rapide et réactive qu'une application internet. En outre, celle-ci permet d'accéder facilement aux fonctionnalités du téléphone. Cependant, le coût de développement est plus important puisqu'il faut une application pour chaque système d'exploitation. Autrement dit une application native pour Iphone ne sera pas réalisée de la même façon que pour Android ou Windows Phone.

Pour la commercialisation de notre application, une voie intermédiaire a été choisie. Elle combine des éléments HTML5, appartenant aux applications internet et des éléments d'une application native, formant de fait, une application hybride. En conséquence, le gain de temps (en utilisant une application multiplate-forme au lieu d'une application pour chaque plate-forme) et une diminution du coût (par

mutualisation du code) sont deux points importants par rapport aux applications natives. De plus, ce type d'application est distribué sur les “magasins” (Appstore).

Comme nous venons de la voir, la stratégie de développement pour la commercialisation de l'application repose sur une application hybride, fondée sur le code HTML5 pour l'interface et le code C pour la partie de simulation des concentrations et le calcul de la performance associée au régime testé. Or, notre algorithme présenté dans le chapitre 3, est écrit en langage MATLAB. En conséquence, une traduction du code de MATLAB vers C a été réalisée, en faisant appel aux services d'un développeur oeuvrant au sein de la compagnie AppMed Inc qui est aussi notre partenaire industriel. Des solutions pour financer ce processus ont été mises en place pour affronter ce coût de développement.

5.5.3.5 Financement pour supporter les étapes de développement

Contrairement aux études réglementaires qui nécessitent un moindre investissement financier et dont les étapes sont prises en charge par Gestion UNIVALOR, le fait de faire appel à un développeur nécessite un apport financier conséquent. Dans cette optique, nous avons déposé une demande de fonds auprès de la Fondation canadienne pour l'innovation (FCI). Cette dernière permet aux chercheurs d'acquérir des installations ou des équipements de pointe dont ils ont besoin pour innover. Parmi les projets du Laboratoire de Pharmacométrie soumis dans cette demande, le développement de l'application TDA/H incluait le recrutement d'un développeur pour réaliser la traduction de l'algorithme en code C. Ayant eu l'appui de la FCI, ce financement nous a permis de réaliser ce développement et de proposer l'application sous forme mobile.

5.5.3.6 La commercialisation

La commercialisation de l'application est pris en charge par la société We-TakeCare Inc. L'application sera aussi présentée dans des congrès nationaux ou internationaux portant sur le TDA/H.

Pour conclure, le partenariat développé lors de ce projet est résumé par la figure 5.5 :

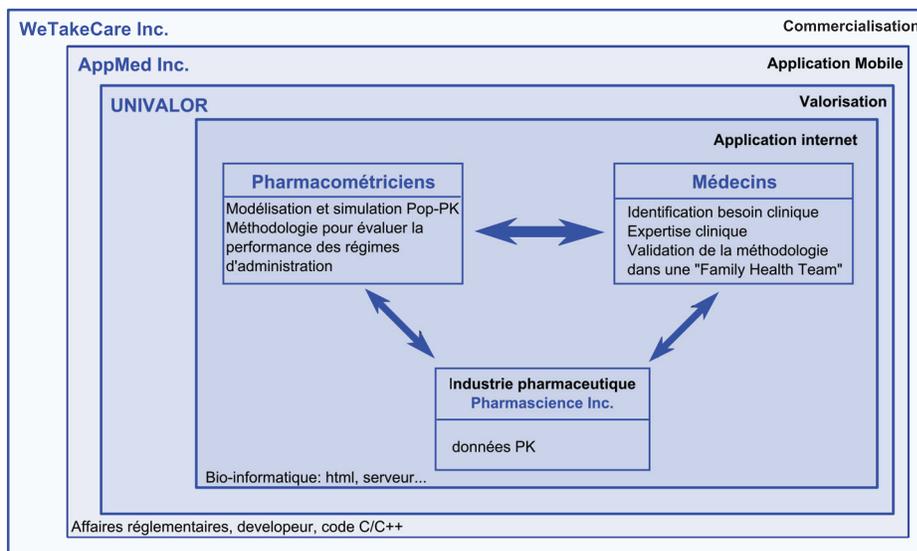


Figure 5.5 – Schéma des partenaires impliqués dans le développement et la commercialisation de l'application mobile.

5.6 Perspectives : vers une santé 4.0 ?

La santé 3.0, de part l'utilisation des nouvelles technologies, a modifié en profondeur la relation patient/médecin. En utilisant ces technologies, le patient joue un rôle actif dans la gestion de sa maladie, et il est le mieux placé pour observer les symptômes qu'il ressent. De plus, pour le praticien, cette irruption de ces nouveaux outils de santé peut être ressentie comme une tentative de dépossession et de remise en cause de son jugement clinique. Néanmoins, compte tenu de l'intérêt des patients et de l'évolution rapide des technologies, par la collecte de données toujours plus importantes avec des outils technologiques de plus en plus intelligents, l'importance des nouvelles technologies et leur place dans le domaine de la santé n'en sont qu'à leur début. Néanmoins ce développement effréné pose certains problèmes, notamment de sécurité concernant le stockage et le transfert des données personnelles du patient.

Alors que la santé 3.0 commence juste à être conceptualisée et se mettre en place, les prémices de la santé 4.0 sont déjà annoncées comme récemment lors du *Consumer Electronic Show* à Las Vegas. Le prochain défi est de faire communiquer les outils de santé entre eux et qu'ils se comprennent, tout en leur laissant un accès au cloud (lieu où se trouveront les données des patients) [23]. L'utilisation de ces *big data* interprétables par des outils utilisant l'intelligence artificielle permettront d'accéder à d'autres niveaux de connaissances comme par exemple, les résultats d'une recherche systématique de corrélations entre la génomique (pharmacogénomique), l'épigénétique (influence de l'environnement sur les gènes) ou les microbiotes intestinaux [23]. Le patient pourrait ainsi devenir autonome et sa maladie pourrait dès lors être traitée bien avant l'apparition des premiers symptômes, tel qu'illustré par la figure 5.3. La pharmacométrie pourra être un acteur dans cette santé 4.0 puisque déjà, des modèles Pop-PK comme pour la warfarine utilisent des données génétiques en tant que covariable [24]. En outre, un autre aspect de cette nouvelle évolution sera la domotique de façon à permettre aux seniors de rester le plus longtemps possible chez eux.

Ces nouvelles perspectives aussi fascinantes que potentiellement terrifiantes font échos aux mise en garde de certains auteurs comme Orwell (1984), Huxley (*Le Meilleur des mondes*) ou dans certains films d'anticipation (*The Equilibrium*) où la technologie prendra le contrôle de nos vies pour notre bien.

Etre acteur de ces évolutions ne nous exempt pas de garder un certain esprit critique sur les évolutions numériques de la santé.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sarem S, Li J, Barrière O, Litalien C, Théorêt Y, Lapeyraque AL, et al. Bayesian approach for the estimation of cyclosporine area under the curve using limited sampling strategies in pediatric hematopoietic stem cell transplantation [En ligne]. *Theor Biol Med Model*. 2014 [cité le 24 février 2016];11 :39. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4682-11-39>.
- [2] Barrière O. A user friendly tool to assist clinicians in the development of Limited Sampling Strategies. Dans : *Annual Meeting of the Canadian Society of Applied and Industrial Mathematics-CAIMS 2013*; 2013. Disponible : <http://giref.ulaval.ca/caims2013/program.html>.
- [3] Ozdemir V, Williams-Jones B, Cooper DM, Someya T, Godard B. Mapping translational research in personalized therapeutics : from molecular markers to health policy. *Pharmacogenomics* [En ligne]. 2007 Feb [cité le 24 février 2016];8(2) :177-185. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2217/14622416.8.2.177>.
- [4] Keramaris NC, Kanakaris NK, Tzioupis C, Kontakis G, Giannoudis PV. Translational research : from benchside to bedside. *Injury* [En ligne]. 2008 Jun [cité le 25 février 2016];39(6) :643-650. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2008.01.051>.
- [5] Conseil national de l'ordre des médecins de France [en ligne]. Santé connectée : de la E-santé à la santé connectée. 2015 [cité le 12 février 2016]. Disponible : <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/medecins-sante-connectee.pdf>.
- [6] Deleury E. La télésanté clinique au Québec : un regard éthique. Commission de l'éthique en science et en technologie. [en ligne]; 2014 [cité le 26 février 2016]. Disponible : http://www.ledevoir.com/documents/pdf/telesante_avis2014.pdf.

- [7] RxRobots Inc. [en ligne]. RxRobots - Humanoid Robot, Pain Management, Nao Robot. [Cité le 28 mars 2015]. <http://www.rxrobots.com/home.html>.
- [8] Swisslog [en ligne]. PillPick® Automated Packaging and Dispensing System. [Cité le 28 mars 2015]. Disponible : <http://www.swisslog.com/en/Products/HCS/Medication-Management-Systems/PillPick-Automated-Packaging-and-Dispensing-System>.
- [9] Laxminarayan S, Istepanian RS. UNWIRED E-MED : the next generation of wireless and internet telemedicine systems. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2000 Sep ;4(3)189-193.
- [10] Kahn-Bensaude I, Faroudja JM, et al [en ligne]. Santé Connectée : de la santé à la santé connectée. Conseil national de l'Ordre des Médecins ; 2015. Disponible : <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/medecins-sante-connectee.pdf>
- [11] Silva BMC, Rodrigues JJPC, de la Torre Díez I, López-Coronado M, Saleem K. Mobile-health : A review of current state in 2015. *J Biomed Inform* [En ligne]. 2015 Aug [cité le 24 février 2016] ;56 :265-272. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2015.06.003>.
- [12] Nekka F, Csajka C, Wilbaux M, Sanduja S, Li J, Pfister M. Pharmacometrics Based Decision Tools Facilitate Precision Medicine ; 2016. [Soumis à].
- [13] Mercier AL. La pharmacie 3.0, santé ou business? ; 2015. [Cité le 7 juin 2016]. Disponible : <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/pharmacie-30-sante-business>.
- [14] Etienne L. Zeblogsante [En ligne]. Un nouveau paradigme : la santé 3.0 ; 2014. [Cité le 6 avril 2016]. Disponible : <http://www.zeblogsante.com/un-nouveau-paradigme-la-sante-3-0/>.
- [15] Nadeau, M. La santé connectée : Révolution pour la médecine... Quel rôle pour les pharmaciens ? [En ligne]. Montréal (QC) ; fev 2016 [cité le 12 mai

- 2016]. Vidéo : 38,52 min. Disponible : <https://www.youtube.com/watch?v=pavPs-kcv00>.
- [16] Aujoulat I. L'EMPOWERMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE CHRONIQUE DES PROCESSUS MULTIPLES : AUTODETERMINATION, AUTO-EFFICACITE, SECURITE ET COHERENCE IDENTITAIRE. Université catholique de Louvain - Faculté de médecine ; 2007.
- [17] Chatzimarkakis J. Why patients should be more empowered : a European perspective on lessons learned in the management of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 Nov ;4(6) :1570-1573.
- [18] Goodman DW, Lasser RA, Babcock T, Pucci ML, Solanto MV. Managing ADHD across the lifespan in the primary care setting. *Postgrad Med [En ligne]*. 2011 Sep [cité le 3 mars 2016] ;123(5) :14-26. Disponible : <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2011.09.2456>.
- [19] Spencer TJ, Biederman J, Martin JM, Moorehead TM, Mirto T, Clarke A, et al. Importance of pharmacokinetic profile and timing of coadministration of short- and long-acting formulations of methylphenidate on patterns of subjective responses and abuse potential. *Postgrad Med [En ligne]*. 2012 Jan [cité le 12 mars 2016] ;124(1) :166-173. Disponible : <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2012.01.2529>.
- [20] Organisation Mondiale de la Santé [En ligne]. *mHealth : New Horizons for Health through Mobile Technologies : Based on the Findings of the Second Global Survey on eHealth (Global Observatory for eHealth Series, Volume 3)*. World Health Organization ; 2011. [Cité le 6 avril 2016]. Disponible : http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564250_eng.pdf
- [21] Parlement Européen [En ligne]. REGLEMENT (UE) 2016/679 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère

personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données); 2016. [Cité le 7 juillet 2016]. Disponible : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR>.

- [22] Université de Montréal (CA-QC) [En ligne]. [Cité le 6 avril 2015]. Disponible : <http://www.recherche.umontreal.ca/valorisation-de-la-recherche/lavalorisation/le-processus-de-valorisation/>.
- [23] Etienne L. Zeblogsante [En ligne]. La médecine 4.0 a déjà commencé!; 2016. [Cité le 6 avril 2016]. Disponible : <http://www.zeblogsante.com/la-medecine-4-0-a-deja-commence/>.
- [24] Hamberg AK, Dahl ML, Barban M, Scordo MG, Wadelius M, Pengo V, et al. A PK-PD model for predicting the impact of age, CYP2C9, and VKORC1 genotype on individualization of warfarin therapy. *Clin Pharmacol Ther* [En ligne]. 2007 Apr [cité le 20 mars 2016];81(4) :529-538. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100084>.

CHAPITRE 6

CONCLUSION

Cette dissertation de thèse s'inscrit dans le cadre de l'adaptation posologique et du suivi thérapeutique pharmacologique, dans l'optique de limiter autant que possible le prélèvement sanguin et de réduire ainsi les inconvénients et contraintes que cela implique pour les patients et le système de la santé.

Pour cela, une méthodologie probabiliste a été développée en considérant des éléments fondamentaux du suivi thérapeutique pharmacologique, notamment la zone thérapeutique et des indicateurs de performance de la posologie. Nous nous sommes appliqués à revisiter ces marqueurs pour les exprimer en termes probabilistes, de telle façon que chaque indicateur soit considéré comme une probabilité d'un événement attendu (performance thérapeutique), étant donné un régime, tout en tenant compte de la variabilité populationnelle et de ses conséquences sur la thérapie. La méthode développée a été appliquée à la sélection *a priori*, du meilleur régime d'administration, et ce pour une population ou un groupe de patients donné.

Cette méthodologie a été par la suite enrichie et adaptée à la problématique clinique du Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité. Différentes formulations de méthylphénidate largement utilisées chez les enfants atteints de ce trouble, en monothérapie ou en combinaison ont été considérées pour l'optimisation de leur usage, tout en tenant compte des contraintes de la vie quotidienne des enfants. Ceci a été réalisé en collaboration avec une équipe de psychiatres dirigée par le Dr. Philippe Robaey. C'est donc pour répondre à une préoccupation clinique bien réelle du manque de rationnel dans la prescription souvent complexe des psychostimulants que cette approche a été réalisée. Ce travail, a par la suite, été prolongé par l'intégration d'une approche bayésienne afin de permettre une adaptation posologique au niveau du patient .

Dans un souci de transfert de l'approche développée aux utilisateurs et cliniciens, nous l'avons concrétisée en une interface conviviale et simple d'interprétation.

Ce transfert s'est échelonné sur trois étapes principales, soient, l'implémentation de l'algorithme en langage Matlab, suivie d'une mise au point d'une interface web dont l'exécution produit des résultats sous forme numérique et graphique pour une interprétation immédiate, et finalement la réalisation d'une application mobile pouvant être exécutée de façon autonome sur divers supports mobiles (téléphone, tablette). Ce chemin allant de l'approche fondamentale vers le développement d'outils pratiques d'aide à la décision clinique est de plus en plus emprunté, faisant écho au besoin urgent de connecter les percées de la recherche à la réalité de la société. Cet aspect de la thèse s'inscrit donc dans le contexte émergent de la santé mobile (*mHealth*), mettant le patient au centre des soins de la santé et lui faisant jouer un rôle de plus en plus important dans la prise en charge quotidienne de sa maladie. Cette application permet au praticien de tester différents régimes d'administration pour leur efficacité tout en tenant compte des activités quotidiennes de l'enfant. En outre, elle peut servir d'outil d'éducation pour les autres types d'intervenants, tels que les parents et les enfants eux même. Ceci pourrait potentiellement améliorer l'adhérence au traitement, favorisée par la visualisation des conséquences des déviations aux régimes prescrits.

Le coeur de la méthodologie est développé dans le chapitre 2. Elle est fondée sur les modèles pharmacocinétiques de population et des indicateurs thérapeutiques formulés de façon probabiliste. Ces indicateurs, servant à évaluer la performance des régimes d'administration en matière de doses et de temps d'administration pour une dose journalière totale donnée, sont de nature assez générale pour être utilisés pour d'autres médicaments impliqués dans le suivi thérapeutique ou même en amont, dans un contexte de développement du médicament.

Dans le chapitre 3, au lieu de fixer la dose journalière totale, une nouvelle composante a été ajoutée afin d'identifier de façon optimale autant la dose que son fractionnement. En outre, dans le but d'adapter cette méthodologie au traitement du Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité chez les enfants, un indicateur supplémentaire a été proposé, soit le *roller coaster effect*. Cet indicateur, fondé sur le profil pharmacocinétique des médicaments, tient compte d'une

réalité clinique de ce trouble, où certains enfants présentent une sensibilité accrue à une trop grande diminution des concentrations plasmatiques juste avant la prise d'une nouvelle dose, ce qui entraînerait une baisse de l'effet et un retour éventuel des symptômes. D'abord, la zone thérapeutique a été modifiée afin d'introduire le concept de zone chrono-thérapeutique (*therapeutic box*), composée de deux dimensions, soient celle des concentrations thérapeutiques ainsi que celle du temps pour lequel cette zone thérapeutique doit s'appliquer.

Dans le chapitre 4, motivés par un niveau d'individualisation du traitement au delà de celui du groupe, une approche bayésienne a été intégrée à l'algorithme développé dans les chapitres 2 et 3. Cette individualisation *a posteriori* du traitement a nécessité une mise à jour au niveau individuel des indicateurs thérapeutiques afin d'évaluer la performance individuelle des régimes. De plus, cette approche a permis de mettre en évidence le rôle potentiellement crucial de la clairance individuelle dans l'optimisation des régimes d'administration. En outre, une stratégie des temps d'échantillonnage a été proposée afin d'estimer avec précision la clairance individuelle tout en limitant autant que possible les prélèvements sanguins. Fondée sur la clairance individuelle, l'identification de la dose ayant le meilleur effet thérapeutique pour un patient donné, pourrait être accélérée par rapport au protocole mise en place dans la méthode de *titration* actuelle. Néanmoins ces résultats devront être confirmés et validés cliniquement.

Une partie importante de ce projet de thèse a consisté en mon implication soutenue tout au long du processus de valorisation de l'application mobile, qui s'est fait en coordination avec l'équipe UNIVALOR. Cet exercice, bien que très exigeant en matière de temps et de suivi, a été très bénéfique au niveau de mon apprentissage relatif aux différentes étapes impliquées dans la mise sur le marché d'une invention. Ce processus de valorisation est expliqué et résumé dans le chapitre 5.

Avec la polémique entourant l'usage des psychostimulants et leur surprescription, cette thèse a abordé ce sujet d'un point de vue d'adaptation posologique, avec la concrétisation d'un outil mobile pour l'aide à la décision clinique. Etant concernés par le quotidien des enfants présentant le Trouble du Déficit de l'Attention avec ou

sans Hyperactivité et de leur entourage, des composantes d'importance thérapeutique de ce quotidien font partie intégrante des outils développés. Cela permet une meilleure collaboration entre les prescripteurs et utilisateurs de ces médicaments, et éventuellement à un meilleur contrôle de leur usage.

Néanmoins, cette approche présente des limitations, la plus évidente étant le temps nécessaire de calcul qui est fonction de plusieurs facteurs, dont le modèle pharmacocinétique de population, la réalité clinique, la polymédication, etc. Aussi, dans ce projet de thèse, les régimes d'administration ont été optimisés pour des doses dont les concentrations étaient à l'équilibre, correspondant donc à la phase de maintenance du Suivi Thérapeutique Pharmacologique. Dans le cas d'une dose de charge administrée au début du traitement, qui est nécessaire pour des médicaments à longue demi-vie, l'ajout d'un nouvel indicateur thérapeutique serait nécessaire, tel que le temps minimal nécessaire pour atteindre la zone (chrono-)thérapeutique.

En outre, le choix d'utiliser une zone (chrono-)thérapeutique peut être considéré comme une simplification de la concentration individuelle thérapeutique. En effet par définition, les concentrations appartenant à cette zone sont considérées thérapeutiquement équivalentes alors que les délimitations de cette zone sont souvent choisies de manière empirique. Pourtant, une concentration proche de la limite inférieure (Concentration Minimale Efficace), où l'effet du médicament a une probabilité d'inefficacité grande, a une signification différente de celle proche de la limite supérieure (Concentration Minimale Toxique), où l'effet le plus probable est une toxicité. Cependant un concept alternatif à la zone thérapeutique a été proposé par Holford *et al*, sous le nom de *Target Concentration*, pour définir la concentration cible individuelle ayant le meilleur effet [1, 2]. Néanmoins, compte tenu de la variabilité inhérente et non prédite par le modèle, les auteurs proposent un groupe (*range*) de concentrations autour de cette valeur cible, où l'efficacité et l'innocuité sont encore atteintes (*safe and effective concentration*), ce qui permettrait alors d'adapter l'algorithme présenté dans cette thèse pour l'approche de *Target Concentration Intervention*.

Finalement, bien que des corrélations claires entre la pharmacocinétique et la

pharmacodynamie aient été rapportées, il serait intéressant d'inclure explicitement des indicateurs pharmacodynamiques dans l'évaluation des performance des régimes. En fait, l'algorithme a été conçu de façon assez flexible pour permettre une contextualisation pharmacodynamique.

Dans le domaine du développement du médicament, l'approche d'adaptation posologique développée dans cette thèse pourrait être utilisée de manière itérative, afin de définir le régime optimal pour les sujets de la phase clinique suivante voire en utilisant l'approche MBDD, comme illustré dans la figure 6.1.

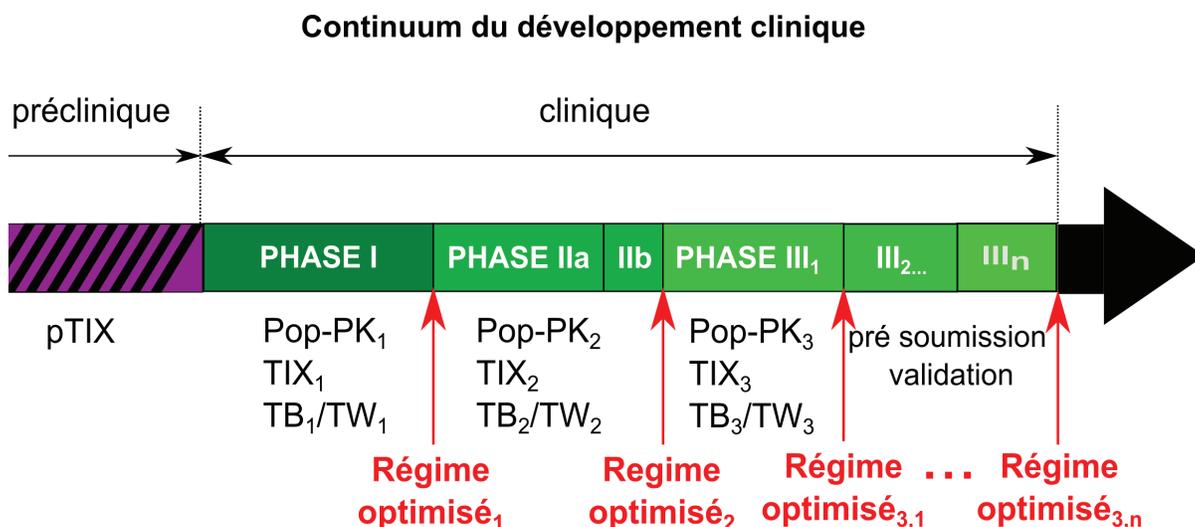


Figure 6.1 – Implémentation de l'approche en développement du médicament. Pop-PK correspond au modèle Pop-PK construit pour chaque phase; pTIX est l'index thérapeutique pendant la phase préclinique; TIX est l'index thérapeutique durant les phases cliniques; (TB)-TW correspond aux zones (chrono)-thérapeutiques (*therapeutic box or window*). Le régime d'administration optimisé pour une phase donnée serait ensuite utilisé et testé dans la phase suivante.

Outre la variabilité issue de la pharmacocinétique, il a été rapporté que celle-ci émanant de la non-adhérence pouvait contribuer à hauteur de 50% à l'issue thérapeutique [3]. Il serait alors intéressant d'ajouter la composante de profils d'adhérence du patient comme élément supplémentaire à l'approche développée. Ceci est possible en considérant des régimes non nécessairement réguliers par des simulations de différents niveaux et profils possibles d'adhérence, en lui présentant les

différents scénarios d'observance et leur conséquence sur le succès ou non de sa thérapie [4]. En outre, l'impact économique pour le système de santé pourrait être calculé pour différents niveaux d'observance permettant de lier la pharmacométrie à la pharmacéconomie. De telles approches ont déjà été initiées [5, 6].

L'approche d'adaptation posologique développée est grandement influencée par le temps puisque ce dernier est une des composantes de la zone chrono-thérapeutique et de fait conditionne, de manière indirecte, les profils pharmacocinétiques et l'effet associé. De plus, le temps *via* les temps d'administration pourrait influencer de manière directe l'effet et l'activité du médicament en tenant compte des cycles physiologiques circadiens des patients, dont la chronopharmacologie en est la discipline scientifique [7]. Ainsi, il serait possible d'inscrire cette approche dans ce domaine en utilisant la zone chrono-thérapeutique et des modèles d'élimination non linéaire afin de sélectionner un régime d'administration optimal. L'apport de la modélisation PK/PD en chronopharmacologie est déjà reporté pour le 5-fluorouracile [8]. En outre l'influence de la chronopharmacologie est utilisée notamment en oncologie pour d'autres médicaments tels que la vinorelbine, la vinblastine ou l'irinotécan mais aussi pour des médicaments agissant sur des maladies cardiovasculaires [9, 10]. En conséquence, cette approche pourrait être prometteuse pour la chronopharmacologie.

La comparaison des régimes d'administration grâce à l'évaluation de leur performance amène une réflexion sur les notions de bioéquivalence ou d'équivalence thérapeutique des médicaments qui pourraient être revisitées au regard des zones (chrono-)thérapeutiques. En effet, dans le cadre de la bioéquivalence, les indicateurs thérapeutiques pourraient devenir des critères alternatifs aux marqueurs pharmacocinétiques traditionnels tels que l'aire sous la courbe ou la concentration maximale. En outre, ces indicateurs pourraient être incontournables dans le cadre de l'équivalence thérapeutique en fonction de différentes formulations d'une même molécule ou de leur combinaison.

Au cours de cette dissertation, nous avons proposé une approche translationnelle d'optimisation de la posologie, pouvant être enrichie ou adaptée suivant les

problématiques envisagées dans différents domaines et axes thérapeutiques. L'approche développée dans cette thèse tient compte des propriétés pharmacocinétiques du médicament mais aussi des besoins spécifiques et des activités quotidiennes des patients. Outre ces deux dimensions, une troisième pourrait être intégrée à travers l'adhérence du patient afin d'affiner l'impact de celle-ci dans l'individualisation de la posologie et garantir ainsi un meilleur succès de la thérapie.

Pour conclure, ces travaux de recherche ont été valorisés en une application mobile dont les étapes de développement illustrent le slogan "du laboratoire au chevet du patient" (*from benchside to bedside*), inscrivant, par la même occasion cette dissertation dans le contexte de la santé numérique. Cette dernière représente un domaine en plein essor, dont la place accordée aux outils de santé et algorithmes s'accompagnent de questions philosophiques qui dépassent de fait, le seul cadre de la science et l'objet de cette thèse.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Holford NHG. Target concentration intervention : beyond y2k. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Jul ;48(1) :9-13.
- [2] Holford NHG. Target concentration intervention : beyond y2k. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 ;52 Suppl 1 :55S-59S.
- [3] Harter JG, Peck CC. Chronobiology. suggestions for integrating it into drug development. *Ann N Y Acad Sci*. 1991 ;618 :563-571.
- [4] Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence : terminology and definitions. *Value Health [En ligne]*. 2008 ;11(1) :44-47. doi : 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x. [Cité le 12 juin 2016]. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>.
- [5] Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. Accounting for noncompliance in pharmaco-economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2001 ;19(12) :1185-1197.
- [6] Pink J, Lane S, Hughes DA. Mechanism-based approach to the economic evaluation of pharmaceuticals : pharmacokinetic/pharmacodynamic/pharmaco-economic analysis of rituximab for follicular lymphoma. *Pharmacoeconomics [En ligne]*. 2012 May ;30(5) :413-429. doi : 10.2165/11591540-000000000-00000 [Cité le 12 juin 2016]. Disponible : <http://dx.doi.org/10.2165/11591540-000000000-00000>.
- [7] Lemmer B, Labrecque G. Chronopharmacology and chronotherapeutics : definitions and concepts. *Chronobiol Int*. 1987 ;4(3) :319-329.
- [8] Dulong S, Ballesta A, Okyar A, Lévi F. Identification of circadian determinants of cancer chronotherapy through in vitro chronopharmacology and mathematical modeling. *Mol Cancer Ther [En ligne]*. 2015 Sep ;14(9) :2154-

2164. doi : 10.1158/1535-7163.MCT-15-0129 [Cité le 12 juin 2016]. Disponible : <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0129>.

- [9] Lévi F. [chronopharmacology and chronotherapy of cancers]. *Pathol Biol (Paris)*. 1996 Sep; 44(7) :631-644.
- [10] Erkekoglu P, Baydar T. Chronopharmacodynamics of drugs in toxicological aspects : A short review for clinical pharmacists and pharmacy practitioners. *J Res Pharm Pract* [En ligne]. 2012 Oct; 1(2) :41-47. doi : 10.4103/2279-042X.108369 [Cité le 13 juin 2016]. Disponible : <http://dx.doi.org/10.4103/2279-042X.108369>.