

Université de Montréal

**Évaluation et contrôle de l'irrégularité de la prise médicamenteuse : Proposition  
et développement de stratégies rationnelles fondées sur une démarche de  
modélisations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

par  
Goue Denis Gohore Bi

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 technologie pharmaceutique

Avril, 2010

© Goue Denis Gohore Bi, 2010.



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

**Évaluation et contrôle de l'irrégularité de la prise médicamenteuse : Proposition  
et développement de stratégies rationnelles fondées sur une démarche de  
modélisations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

présentée par:

Goue Denis Gohore Bi

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Sylvie Marleau,	président-rapporteur
Fahima Nekka,	directeur de recherche
Jun Li,	codirecteur
Robert Tardif,	membre du jury
Andy Nong,	examineur externe
Éric Thorin,	représentant du doyen de la FES

Thèse acceptée le: 20 octobre 2010



## RÉSUMÉ

L'hétérogénéité de réponses dans un groupe de patients soumis à un même régime thérapeutique doit être réduite au cours d'un traitement ou d'un essai clinique. Deux approches sont habituellement utilisées pour atteindre cet objectif. L'une vise essentiellement à construire une observance active. Cette approche se veut interactive et fondée sur l'échange "médecin-patient", "pharmacien-patient" ou "vétérinaire-éleveurs". L'autre plutôt passive et basée sur les caractéristiques du médicament, vise à contrôler en amont cette irrégularité.

L'objectif principal de cette thèse était de développer de nouvelles stratégies d'évaluation et de contrôle de l'impact de l'irrégularité de la prise du médicament sur l'issue thérapeutique.

Plus spécifiquement, le premier volet de cette recherche consistait à proposer des algorithmes mathématiques permettant d'estimer efficacement l'effet des médicaments dans un contexte de variabilité interindividuelle de profils pharmacocinétiques (PK). Cette nouvelle méthode est fondée sur l'utilisation concomitante de données *in vitro* et *in vivo*. Il s'agit de quantifier l'efficience (c-à-dire efficacité plus fluctuation de concentrations *in vivo*) de chaque profil PK en incorporant dans les modèles actuels d'estimation de l'efficacité *in vivo*, la fonction qui relie la concentration du médica-

ment de façon *in vitro* à l'effet pharmacodynamique.

Comparativement aux approches traditionnelles, cette combinaison de fonction capte de manière explicite la fluctuation des concentrations plasmatiques *in vivo* due à la fonction dynamique de prise médicamenteuse. De plus, elle soulève, à travers quelques exemples, des questions sur la pertinence de l'utilisation des indices statiques traditionnels ( $C_{max}$ ,  $AUC$ , etc.) d'efficacité comme outil de contrôle de l'antibiorésistance.

Le deuxième volet de ce travail de doctorat était d'estimer les meilleurs temps d'échantillonnage sanguin dans une thérapie collective initiée chez les porcs. Pour ce faire, nous avons développé un modèle du comportement alimentaire collectif qui a été par la suite couplé à un modèle classique PK. À l'aide de ce modèle combiné, il a été possible de générer un profil PK typique à chaque stratégie alimentaire particulière. Les données ainsi générées, ont été utilisées pour estimer les temps d'échantillonnage appropriés afin de réduire les incertitudes dues à l'irrégularité de la prise médicamenteuse dans l'estimation des paramètres PK et PD. Parmi les algorithmes proposés à cet effet, la méthode des médianes semble donner des temps d'échantillonnage convenables à la fois pour l'employé et pour les animaux.

Enfin, le dernier volet du projet de recherche a consisté à proposer une approche rationnelle de caractérisation et de classification des médicaments selon leur capacité

à tolérer des oublis sporadiques. Méthodologiquement, nous avons, à travers une analyse globale de sensibilité, quantifié la corrélation entre les paramètres PK/PD d'un médicament et l'effet d'irrégularité de la prise médicamenteuse. Cette approche a consisté à évaluer de façon concomitante l'influence de tous les paramètres PK/PD et à prendre en compte, par la même occasion, les relations complexes pouvant exister entre ces différents paramètres. Cette étude a été réalisée pour les inhibiteurs calciques qui sont des antihypertenseurs agissant selon un modèle indirect d'effet. En prenant en compte les valeurs des corrélations ainsi calculées, nous avons estimé et proposé un indice comparatif propre à chaque médicament. Cet indice est apte à caractériser et à classer les médicaments agissant par un même mécanisme pharmacodynamique en terme d'indulgence à des oublis de prises médicamenteuses. Il a été appliqué à quatre inhibiteurs calciques. Les résultats obtenus étaient en accord avec les données expérimentales, traduisant ainsi la pertinence et la robustesse de cette nouvelle approche.

Les stratégies développées dans ce projet de doctorat sont essentiellement fondées sur l'analyse des relations complexes entre l'histoire de la prise médicamenteuse, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique. De cette analyse, elles sont capables d'évaluer et de contrôler l'impact de l'irrégularité de la prise médicamenteuse avec une précision acceptable.

De façon générale, les algorithmes qui sous-tendent ces démarches constitueront

sans aucun doute, des outils efficaces dans le suivi et le traitement des patients. En outre, ils contribueront à contrôler les effets néfastes de la non-observance au traitement par la mise au point de médicaments indulgents aux oublis.

**Mots clés :** Irrégularité de prise médicamenteuse ; modèle collectif de comportement alimentaire des animaux ; modèle d'observance ; modèle pharmacocinétique ; antibiotique ; analyse de sensibilité ; indice comparatif ; approche Monte-Carlo.



## ABSTRACT

The heterogeneity of PK and/or PD profiles in patients undergoing the same treatment regimen should be avoided during treatment or clinical trials. Two traditional approaches are continually used to achieve this purpose. One builds on the interactive synergy between the health caregiver and the patient to exert the patients to become a whole part of his own compliance. Another attempt is to develop drugs or drug dosing regimens that forgive the poor compliance. The main objective of this thesis was to develop new methodologies for assessing and monitoring the impact of irregular drug intake on the therapeutic outcome.

Specifically, the first phase of this research was to develop algorithms for evaluation of the efficacy of a treatment by improving classical breakpoint estimation methods to the situation of variable drug disposition. This method introduces the “efficiency” of a PK profile by using the efficacy function as a weight in the area under curve (*AUC*) formula. It gives a more powerful PK/PD link and reveals, through some examples, interesting issues about uniqueness of therapeutic outcome indices and antibiotic resistance problems.

The second part of this thesis was to determine the optimal sampling times by accounting for the intervariability in drug disposition in collectively treated pigs. For

x

this, we have developed an advanced mathematical model able to generate different PK profiles for various feed strategies. Three algorithms have been performed to identify the optimal sampling times with the criteria of minimizing the PK intervariability. The median-based method yielded suitable sampling periods in terms of convenience for farm staff and animal welfare.

The last part of our research was to establish a rational way to delineate drugs in terms of their “forgiveness”, based on drugs PK/PD properties. For this, a global sensitivity analysis (GSA) has been performed to identify the most sensitive parameters to dose omissions. Then we have proposed a comparative drug forgiveness index to rank the drugs in terms of their tolerability to non compliance with application to four calcium channel blockers. The classification of these molecules in terms of drug forgiveness is in concordance to what has been reported in experimental studies.

The strategies developed in this Ph.D. project and essentially based on the analysis of complex relationships between drug intake history, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties are able to assess and regulate noncompliance impact with an acceptable uncertainty.

In general, the algorithms that imply these approaches will be undoubtedly efficient tools in patient monitoring during dosing regimen. Moreover, they will contribute to control the harmful impact of non-compliance by developing new drugs able

to tolerate sporadic dose omission.

**Keywords:** Irregular drug intake; breakpoint; collective feeding behaviour; collective feeding behaviour-pharmacokinetic; model; global sensitivity analysis; comparative drug forgiveness index; Monte-Carlo approach.



## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> . . . . .	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> . . . . .	<b>ix</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> . . . . .	<b>xix</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> . . . . .	<b>xxi</b>
<b>LISTE DES SIGLES</b> . . . . .	<b>xxv</b>
<b>DÉDICACE</b> . . . . .	<b>xxxv</b>
<b>AVANT-PROPOS</b> . . . . .	<b>xxxvii</b>
<b>I Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Observance thérapeutique . . . . .	3
1.1.1 Définition de l'observance et la non-observance à un traite- ment thérapeutique . . . . .	4
1.1.2 Les conséquences de la non-observance thérapeutique . . . . .	7
1.1.3 La prévalence de la non-observance . . . . .	12

1.1.4	Les déterminants ou facteurs de risque de la non-observance .	14
1.1.5	La pratique d'intervention et l'amélioration de l'observance .	17
1.1.6	Les méthodes de quantification de l'observance . . . . .	19
1.1.7	Modèles mathématiques destinés à reproduire l'observance à un régime thérapeutique . . . . .	28
1.1.8	Traitement des données de l'observance . . . . .	32
1.2	Le comportement alimentaire de groupe d'animaux : cas des porcs . .	37
1.2.1	Généralités . . . . .	37
1.2.2	Facteurs déterminants du comportement alimentaire de groupe	39
1.2.3	Évaluation et analyse des données du comportement alimen- taire des porcs . . . . .	46
1.3	Généralité sur les modèles pharmacocinétique et pharmacodynamique	52
1.3.1	La pharmacocinétique . . . . .	52
1.3.2	Estimation des paramètres PK/PD . . . . .	78
1.3.3	Validation des modèles pharmacocinétiques et pharmacody- namiques . . . . .	86
1.3.4	Analyse de sensibilité des paramètres (AS) . . . . .	87
1.3.5	Exemples d'utilisation des modèles PK et PD en situation d'ir- régularité de prise médicamenteuse . . . . .	90

1.4	Objectif de la thèse . . . . .	104
	<b>BIBLIOGRAPHIE . . . . .</b>	<b>105</b>
<b>II</b>	<b>Article I . . . . .</b>	<b>127</b>
1.1	Abstract . . . . .	130
1.2	Background . . . . .	131
1.3	Methods . . . . .	134
1.3.1	Typical patterns of antimicrobial activity . . . . .	134
1.3.2	Weighted <i>AUC</i> : a Rational Parameter towards the Assessment of PK/PD Efficiency . . . . .	136
1.3.3	Concentration-dependent antibiotics: weighted <i>AUC</i> method for antimicrobial efficiency . . . . .	140
1.3.4	Time-dependent antibiotics: an analytic expression for total antimicrobial efficiency . . . . .	141
1.3.5	Robustness of weighted <i>AUC</i> approach . . . . .	142
1.4	Application and results . . . . .	143
1.4.1	Efficiency equivalence between in vivo and in vitro . . . . .	143
1.4.2	Weighted <i>AUC</i> method and irregular drug intake . . . . .	145

1.4.3	An advanced PK model integrating the swine feeding behaviour: a FBPK model . . . . .	146
1.4.4	Estimation of <i>MIC</i> breakpoints in animal populations . . . . .	150
1.5	Discussion . . . . .	156
1.6	Conclusion . . . . .	160
	<b>BIBLIOGRAPHIE . . . . .</b>	<b>161</b>
<b>III</b>	<b>Article II . . . . .</b>	<b>169</b>
1.1	Introduction . . . . .	174
1.2	Materials and methods . . . . .	176
1.2.1	Global approach . . . . .	176
1.2.2	Approach of collective feeding behaviour model . . . . .	176
1.2.3	Inter-peak period . . . . .	178
1.2.4	Pharmacokinetic model . . . . .	179
1.2.5	CFB and blood sampling strategy . . . . .	182
1.2.6	Scenarios and simulations . . . . .	186
1.2.7	Statistical analyses . . . . .	186
1.3	Results . . . . .	187
1.3.1	Impact of different feeding activities on the PK profiles . . . . .	187



1.3.2	CFBPK vs. regular drug intake PK . . . . .	191
1.3.3	Collective feeding behaviour and blood sampling time . . . . .	193
1.4	Discussions . . . . .	199
1.5	Conclusion . . . . .	203
	<b>BIBLIOGRAPHIE . . . . .</b>	<b>205</b>
<b>IV</b>	<b>Article III . . . . .</b>	<b>211</b>
1.1	Introduction . . . . .	215
1.2	The general approach . . . . .	218
1.2.1	Model components . . . . .	219
1.2.2	Sensitivity analysis of PK/PD parameters . . . . .	225
1.3	Drug forgiveness estimation: comparative drug forgiveness index (CDFI) 229	
1.3.1	Calculation of CDFI . . . . .	230
1.3.2	Application of CDFI . . . . .	232
1.4	Results . . . . .	233
1.4.1	Exploratory analysis of input-output relationships . . . . .	233
1.4.2	Choice of the most forgiving drug based on the sensitivity of PK or PD parameters . . . . .	237
1.4.3	Use of CDFI to test tolerability to dose omissions . . . . .	238

1.4.4	CDFI classification versus direct classification . . . . .	238
1.5	Discussion . . . . .	246
	<b>BIBLIOGRAPHIE . . . . .</b>	<b>249</b>
<b>V</b>	<b>Discussion</b>	<b>255</b>
1.1	Discussion générale . . . . .	257
1.1.1	Évaluation de l'impact de la variabilité interindividuelle de profils PK sur l'issue thérapeutique . . . . .	258
1.1.2	Approche de réduction de l'impact de la variabilité inter-individuelle de profils PK sur l'issue thérapeutique . . . . .	269
	<b>BIBLIOGRAPHIE . . . . .</b>	<b>275</b>

## LISTE DES TABLEAUX

I.1	Les différentes méthodes de mesure de l'observance : avantages et inconvénients . . . . .	27
I.2	Facteurs d'échelle pour les paramètres appropriés expliquant la variabilité des animaux à surmonter l'effet de stress . . . . .	45
I.3	Fonction de sensibilité de trois modèles pharmacodynamiques directs	101
I.4	Évaluation de la capacité de tolérance d'un médicament aux oublis en fonction du paramètre d'intérêt PK-PD . . . . .	101
II.1	Report on the antibacterial agents for different activity patterns and methods. . . . .	135
III.1	CBFPK parameters . . . . .	183
IV.1	Statistical description of input parameters assumed to be log-normally distributed . . . . .	226
IV.2	A simplified diagram of the forgiveness index calculation . . . . .	231
IV.3	PK and PD parameters of the four long-action calcium channel inhibitors	233
IV.4	Comparative drug forgiveness index for four long-action calcium channel drugs. . . . .	238

xx

IV.5 Values of compliance markers obtained after simulation and experi- mental data. . . . .	240
---	-----

## LISTE DES FIGURES

I.1	Représentation schématique des définitions des termes “Observance”, “Adhérence” et “Persistance” . . . . .	6
I.2	Courbe de survie basée sur le logarithme de de la fréquence cumulée des intervalles de prise alimentaire . . . . .	49
I.3	Exemple de courbe de concentrations plasmatiques et détermination de la surface sous la courbe selon la méthode des trapèzes. . . . .	58
I.4	Représentation conceptuelle d’un modèle PCBP . . . . .	61
I.5	Illustration d’un modèle PK bicompartimental . . . . .	67
I.6	Profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d’un médicament hypothétique à effet direct . . . . .	69
I.7	Courbes concentration-effet pour différentes valeurs de $\gamma$ et un $EC_{50}$ identique . . . . .	72
I.8	Courbes concentration-effet pour différentes valeurs de $EC_{50}$ et un $\gamma$ identique . . . . .	72
I.9	Représentation dans le temps du modèle indirect d’inhibition de la synthèse ou de la dégradation . . . . .	76

I.10	Représentation dans le temps du modèle indirect d'inhibition de la synthèse ou de la dégradation . . . . .	76
I.11	Représentation schématique d'un modèle pharmacodynamique à com- partiment effet . . . . .	77
I.12	Illustration de <i>ASC</i> , <i>ASCA</i> , <i>ASIC</i> et <i>ASCU</i> pour une durée de temps $I_P$	96
II.1	Illustration of efficacy vs. concentration of groups of antimicrobial agents. . . . .	136
II.2	Illustration of efficacy vs. efficiency . . . . .	140
II.3	Robustness of weighted <i>AUC</i> method . . . . .	143
II.4	A typical plasma drug concentration in the situation of irregular drug intake, with CTC being mixed through animal feed. . . . .	149
II.5	<i>In vitro</i> equivalent concentrations versus <i>DOSE</i> . . . . .	152
II.6	<i>In vivo</i> mean concentrations versus <i>in vitro</i> equivalent concentration. .	154
II.7	<i>In vitro</i> equivalent concentrations versus <i>in vivo</i> average concentration.	155
II.8	Therapeutic success probability across <i>DOSEs</i> . $MIC = 0.5mg/L$ . . . .	156
III.1	Profile of average plasma concentrations of CTC following 1000 si- mulations when only peak period is only considered . . . . .	188
III.2	Profile of average plasma concentrations of CTC following 1000 si- mulations when only the inter-peak periods are considered . . . . .	189

III.3	Profile of average plasma concentration of CTC following thousand simulations when peak and inter-peak periods are considered . . . . .	191
III.4	Profiles of concentrations generated following one realisation . . . . .	192
III.5	Distributions of $\bar{C}$ in different subgroups. Vertical lines represent the mean of average concentration. . . . .	193
III.6	Profiles of equivalence probabilities . . . . .	194
III.7	Difference between daily average concentration and the global mean concentration . . . . .	195
III.8	Difference between daily median concentration and the median of specific time concentration . . . . .	198
IV.1	Conceptual model describing the three linked drug intake-PK-PD components . . . . .	219
IV.2	Illustrative example of dosing history . . . . .	222
IV.3	Correlation between PK and PD input parameters and $SI$ . . . . .	234
IV.4	Coefficients of correlation between input and output parameters when input correlations are ignored. . . . .	235
IV.5	Coefficients of correlation between input and output parameters when possible input correlations are accounted for. . . . .	236

IV.6	Number of days that a patient is inefficiently treated vs. number of drug holidays . . . . .	241
IV.7	Profile of smoothness index vs. number of drug holidays . . . . .	242
IV.8	Number of days, the patient is inefficiently treated vs. percentage of taken doses . . . . .	244
IV.9	profile of smoothness vs. percentage of dose taken . . . . .	245



## LISTE DES SIGLES

<b>Symbole</b>	<b>Unité</b>	<b>Définition</b>
$\alpha$	—	Pente de la phase de distribution de la concentration du xénobiotique dans le compartiment périphérique
$\beta$	—	Pente de la phase d'élimination de la concentration du xénobiotique dans le compartiment central
$\chi$	—	Fonction indicative
$\lambda_f$	—	Paramètre du processus rapide de la fonction exponentielle de distribution des intervalles entre repas consécutifs
$\lambda_s$	—	Paramètre du processus lent de la fonction exponentielle de distribution des intervalles entre repas consécutifs
$\sigma_{DH}$	—	Écart-type de la pression systolique
$\tau$	$h$	Taux de variation du temps (Incrément de temps)
$a$	$mg/L$	Concentration du xénobiotique au début de la phase de distribution
$b$	$mg/L$	Concentration du xénobiotique au début de la phase d'élimination

$A_1$	$mg/L$	Quantité de médicaments dans le compartiment central du modèle pharmacocinétique
$A_2$	$mg$	Quantité de médicaments dans le compartiment périphérique du modèle pharmacocinétique
ADME	—	Absorption, Disposition, Metabolism and Elimination
$A_{GI}$	$mg$	Quantité de xénobiotique absorbable
$A_i$	$mg$	Quantité de xénobiotique dans un compartiment $i$ du corps humain au temps $t$
AS	—	Analyse de sensibilité
ASG	—	Analyse de sensibilité globale
ASL	—	Analyse de sensibilité locale
$ASC$	$mg.h/L$	Aire sous la courbe de la concentration plasmatique
$ASC_{inf}$	$mg.h/L$	Aire sous la courbe de concentration à l'infini
$ASMC$	$mg.h/L$	Aire sous la courbe du moment statistique
$ASMC_{inf}$	$mg.h/L$	Aire sous la courbe du moment statistique à l'infini
$ASC_A$	$mg.h/L$	Aire sous la courbe au-dessus de la concentration critique
$ASC_{Oral}$	$mg.h/L$	Aire sous la courbe après administration orale
$ASC_U$	$mg.h/L$	Aire sous la courbe au-dessus de la courbe de concentration
$AUC$	$mg.h/L$	Aire sous la courbe de concentrations plasmatiques

$AUC_W$	$mg.h/L$	Surface sous la courbe pondérée
B	—	Vecteur de corrélation Input-Output
$b_1$	—	Facteur génétique qui influence le stress lié à la dimension de la mangeoire
$B_W$	$mg$	Poids vif de l'animal
MC	—	Matrice de corrélation input-input
$\bar{C}$	$mg/L$	Moyenne globale des moyennes de concentrations $\hat{C}_i$
$\hat{C}$	$mg/L$	Concentration moyenne
$CBF$	—	<i>Collective behaviour feeding model</i>
$CBFPK$	—	<i>Collective behaviour feeding-pharmacokinetic model</i>
CC	—	Coefficient de corrélation
$\overline{C_{95\%H}}$	$mg/L$	95 <sup>ème</sup> percentile de la concentration moyenne <i>in vivo</i>
$\overline{C_{95\%L}}$	$mg/L$	5 <sup>ème</sup> percentile de concentration moyenne <i>in vivo</i>
$\hat{C}_i$	$mg/L$	Concentration moyenne <i>in vivo</i>
$C_D$	$mg/L$	Concentration de l'animal Dominant
CD4	—	Cluster de différenciation 4 (lymphocytes T)
CDFI	—	<i>Comparative drug forgiveness index</i>
$\overline{C_{95\%H}^e}$	$mg/L$	95 <sup>ème</sup> percentile de la concentration moyenne <i>in vitro</i>
$\overline{C_{95\%L}^e}$	$mg/L$	5 <sup>ème</sup> percentile de la concentration moyenne <i>in vitro</i>

$\widehat{C}^e$	$mg/L$	Concentration moyenne <i>in vitro</i> équivalente
$\widehat{C}_i^e$	$mg/L$	Concentration moyenne <i>in vitro</i> équivalente à $\widehat{C}_i$
$C_{eff}$	$mg/L$	Concentration efficace <i>in vivo</i>
CFIR	—	<i>Computerized Food Intake Recording</i>
$C_I$	$mg/L$	Concentration plasmatique du médicament de l'animal Intermédiaire
$C_{inf}$	$mg/L$	Concentration du dernier point de la courbe de concentration
$CL$	$mg.h/L$	Clairance d'élimination
$CL/F$	$mg.h/L$	Clairance après une administration extravasculaire
$C_{max}$	$mg/L$	Concentration maximale du médicament
$C_{min}$	$mg/L$	Concentration minimale du médicament
COST	—	<i>European Cooperation in Science and Technology</i>
$C_p$	$mg/L$	Concentration plasmatique du médicament
$C_S$	$mg/L$	Concentration plasmatique du médicament de l'animal Soumis
$C_{SI}$	—	Index d'homogénéité du patient "bon observant"
CTC	—	Chlortétracycline
D	—	Animal dominant
$d_m$	$j$	Nombre de jours pour atteindre 63% du poids à la maturité
$D_o$	$mg$	Dose du médicament
$Dose_{High}$	$mg$	Dose produisant 95 <sup>ème</sup> percentile de la concentration <i>in vitro</i>

$Dose_{low}$	$mg$	Dose produisant 5 <sup>ème</sup> percentile de la concentration <i>in vitro</i>
DOT	—	<i>Directly observed treatment</i>
$D_p$	—	Pourcentage de dose prise
$D_{Sem}$	—	Pourcentage de dose prise oubliée en semaine
E	—	Effet du médicament
$EC_{50}$	$mg/L$	Concentration efficace qui produit 50% de l'effet maximal
$Eff$	—	Efficience d'un profil pharmacocinétique
$e_{ij}$	—	Erreur résiduelle
$E_{max}$	—	Effet maximal
EX	—	Paramètre d'ajustement de l'effet du stress
$F$	—	Biodisponibilité
FBPK	—	<i>Feeding behaviour-PK model</i>
FO	—	Estimation de premier ordre (Taylor)
FOCE	—	Estimation conditionnelle de premier ordre
$g_1$	—	Facteur génétique qui influence la dimension de l'espace à louer
$g_4$	—	Facteur génétique qui influence la taille du groupe
$g_5$	—	Facteur génétique qui influence l'effet du mélange
H	$h$	Heure fixe d'échantillonnage
$\gamma$	—	Constante de Hill

xxx

$H_{op}$	—	Période optimale d'échantillonnage
$I_n$	—	Inhibition d'un processus physiologique
I	—	Animal intermédiaire
Input	—	Fraction de médicament absorbée au niveau gastrique
Int	—	Intervalle entre deux prises successives
IS	—	Index de sensibilité
ISAP	—	<i>International Society for Anti-infective Pharmacology</i>
IV	—	intraveineuse
IVOG	—	<i>Individual Voluntary Food Recording in Group Housing</i>
$j_0$	—	Index du médicament ayant le pire paramètre
$K_{10}$	$h^{-1}$	Constante de vitesse d'élimination du médicament
$K_{12}$	—	Constante de transfert entre le compartiment 1 et 2
$K_{23}$	—	Constante de transfert entre le compartiment 2 et 1
$K_a$	$h^{-1}$	Constante d'absorption du médicament
$K_e$	$h^{-1}$	Constante de vitesse terminale d'élimination du médicament
$K_{in}$	$h^{-1}$	Vitesse de synthèse de la réponse
$K_m$	$mg/L$	Concentration produisant 50% de l'effet max
$K_{off}$	$h^{-1}$	Constante de dissociation
$K_{on}$	$(ng \times h)^{-1}$	Constante d'association

$k_{out}$	$h^{-1}$	Vitesse de dégradation de la réponse
$l$	$h$	Temps passé à la mangeoire
LMR	$mg/L$	Limite maximale de résidu
$m$	—	Pente de la fonction log-linéaire concentration-effet
$m_{DH}$	—	Pression artérielle systolique moyenne
MEMS	—	Système de surveillance des prises médicamenteuses
MIC	$mg/L$	Concentration minimale inhibitrice
MRT	$h$	Temps de résidence moyen d'un xénobiotique dans l'organisme
N	—	Nombre de paramètres
M	—	Nombre de médicaments
NCSI	—	<i>Noncompliance smoothness index</i>
$N_{DC}$	—	Pourcentage de jours avec doses correctes
$N_{DW}$	—	Pourcentage de doses prises oubliées le week-end
ODE	—	<i>Ordinary differential equation</i>
P	—	Matrice de transition
$P_0$	—	Probabilité de prendre zéro dose
$P_1$	—	Probabilité de prendre une dose
$P_2$	—	Probabilité de prendre deux doses
PCBP	—	Pharmacocinétique à base physiologique

$PCC$	—	<i>Partiel coefficient correlation</i>
PD	—	Pharmacodynamique
$P_i$	—	Paramètre i
$P_{ij_0}$	—	le pire paramètre
$P_O$	—	Vecteur initial
PK	—	Pharmacocinétique
PKPOP	—	Pharmacocinétique de population
$PRCC$	—	<i>Partiel rank coefficient correlation</i>
$\widehat{Prct}$	mg/L	Percentile moyen pour un temps de prélèvement fixé
$\overline{Prct}$	mg/L	Moyenne des percentiles
$\widehat{Prct}_{50}$	mg/L	Médiane des concentrations pour un temps de prélèvement fixé
$\overline{Prct}_{50}$	mg/L	Moyenne des médianes des concentrations
$Prct_{DP}$	—	Pourcentage de dose prise supérieure à la dose prescrite
Prob	—	Probabilité d'un évènement
QD	—	Prise unique journalière de dose
$Q_i$	mg/h	Taux de nourriture ingérée
R	—	Réponse de l'organisme à un médicament
RCC	—	<i>Rank Coefficient of correlation</i>



$R_{mix}$	—	Effet du mélange
$R_N$	—	Gain relatif
S	—	Synthèse d'une substance biologique
$S_{an}$	—	Animal soumis
$S_c$	—	Pente de la fonction linéaire concentration-effet
$S_{CI}$	—	Score donné à un $P_i$ en regard de la non-observance
$SD$	—	<i>Sub-therapeutic duration</i>
$SI$	—	Indice d'homogénéité induit par un médicament
SIDA	—	Syndrome d'immunodéficience acquis
SPA	$m^2$	Espace alloué à chaque animal
$T_{1/2}$	$h$	Demi-vie d'élimination d'un médicament
$T_e$	$h$	Fin de la période de pic
$T_c$	—	Nombre de cellules CD4 non infectées
TGI	—	Tractus gastro-intestinal
TID	—	Deux prises journalières de dose
$T_S$	$h$	Début de la période de pic
$V_{area}$	$L$	Volume de distribution exprimé à partir de l'aire sous la courbe
$V_{area/F}$	$L$	Volume de distribution exprimé à partir de l'aire sous la courbe d'une administration extravasculaire

xxxiv

$V_d$	$L$	Volume de distribution
VIH	—	Virus de l'immunodéficience humaine
$V_{max}$		Vitesse maximale
$V_{SS}$	$L$	Volume de distribution à l'état stationnaire
$Y_i$	—	Fréquence des intervalles entre deux visites consécutives
$Y_{ij}$	—	Valeur observée de l'individu $i$ au temps $j$

*Je dédie cette thèse à la mémoire de quatre personnes qui :*  
*m'ont indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté fait*  
*toujours les grands hommes ;*  
*ont attendu avec patience les fruits de leurs efforts et de leur*  
*bonne éducation ;*  
*quatre personnes que j'aurai tant aimées qu'elles assistent à ma*  
*soutenance*  
***mes frères Jules & Alphonse***  
***ma sœur Jacqueline & ma mère***  
*tous disparus en moins de 12 mois avant l'achèvement de*  
*ce travail*  
*Que leurs âmes reposent en paix*



## AVANT-PROPOS

Les patients soumis au même traitement médical peuvent avoir des issues thérapeutiques différentes. Cette hétérogénéité de réponse est liée en grande partie à la variation dans la prise du médicament et/ou à celle des paramètres pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD). Une telle situation est responsable le plus souvent des échecs médicamenteux et/ou de l'émergence d'agents microbiens résistants aux substances médicamenteuses au cours d'un traitement pharmacothérapeutique en médecine humaine et vétérinaire. Elle est également à la base d'erreurs de type II (le fait d'accepter l'hypothèse nulle alors qu'elle est fautive) inattendues lors des essais cliniques [1]. Le contrôle et la réduction de ces sources d'incertitude constituent un véritable défi pour les chercheurs, les dispensateurs de médicaments (médecins, pharmaciens, vétérinaires), les compagnies pharmaceutiques ainsi que pour les décideurs politiques.

Les variabilités dues aux paramètres PK/PD sont de plus en plus élucidées et prises en compte dans l'individualisation des posologies grâce à l'amélioration des approches pharmacocinétiques (pharmacocinétique de population (PKPOP) en particulier). Cependant, l'irrégularité dans la prise des médicaments, qu'elle soit chez l'humain (la non-observance) ou chez l'animal (prise du médicament à travers l'aliment),

est encore loin d'être maîtrisée à cause, d'une part, de la subjectivité des méthodes de mesure et d'évaluation et d'autre part, de l'absence de méthodes quantitatives pour l'évaluation de son impact sur l'issue thérapeutique. En fait, l'ensemble des instruments mis en œuvre pour estimer ou réduire cette irrégularité reposent essentiellement sur l'engagement du patient, faisant ainsi des prescripteurs et autres agents impliqués des acteurs passifs.

Devant ces difficultés, les dernières tendances préconisent l'utilisation des outils mathématiques aptes à reproduire la variation dans le temps de la prise médicamenteuse des patients ou des animaux lors d'un traitement afin de mieux évaluer et contrôler l'impact de cette variation sur l'issue thérapeutique. Ces études permettent essentiellement de : (1) relier l'histoire de la prise médicamenteuse au profil PK et/ou PD d'un médicament ; (2) prédire l'issue thérapeutique en fonction des différents schémas d'observance ; (3) caractériser les médicaments "indulgents" aux oublis en recherchant parmi leurs caractéristiques celles qui permettent de minimiser l'impact de la non-observance sur l'issue thérapeutique. À travers les deux premières approches, il s'agit d'évaluer l'impact de l'irrégularité de la prise du médicament sur l'issue thérapeutique. La troisième approche vise à contrôler cet effet en amont en recherchant parmi les caractéristiques galéniques, pharmacocinétiques, et pharmacodynamiques du médicament celles qui peuvent être manipulées pour garantir une bonne tolérance

aux oublis.

Bien que ces approches de modélisation aient récemment fait l'objet d'études soutenues ayant procuré des résultats intéressants, la complexité de la problématique nécessite davantage d'efforts pour améliorer ces méthodes, mais surtout pour les étendre à d'autres préoccupations liées à la variabilité interindividuelle.

En effet, les approches destinées à examiner les conséquences de la variabilité interindividuelles tant au niveau de la prise du médicament que des paramètres PK/PD peuvent manquer d'efficacité dans certaines circonstances, comme c'est le cas de certains médicaments pour lesquels des marqueurs statistiques d'efficacité ne permettent pas de différencier des profils variables d'utilisation médicamenteuse. Parallèlement, les modèles mathématiques utilisés pour contrôler en amont l'impact de l'oubli sur l'issue thérapeutique sont peu nombreux et prennent rarement en compte les relations complexes existantes entre l'observance et les caractéristiques des modèles PK et PD. En d'autres mots, les rares modèles ayant traité le problème de l'indulgence des médicaments à l'oubli ont souvent négligé les relations complexes pouvant exister entre les caractéristiques des modèles PK et PD. Cette réalité en thérapie humaine s'accroît encore dans le domaine vétérinaire où on constate que très peu de ces modèles ont été développés tant pour évaluer que pour maîtriser l'incidence du comportement alimentaire collectif sur la réponse thérapeutique chez les animaux d'élevage traités à travers

l'alimentation.

Cette thèse vise à exposer les résultats de mes recherches se rapportant à l'évaluation et à la réduction de l'impact de la variabilité inter-individuelle des paramètres PK/PD et de la prise du médicament sur l'objectif thérapeutique. Cette problématique a été considérée dans deux contextes majeurs d'utilisation médicamenteuse humaine et animale, en exploitant le caractère commun de variabilité, mais en traitant les particularités contextuelles de chacun.

Ce travail est donc axé sur la thématique de la variabilité inter-individuelle, en allant de la prise du médicament jusqu'à son élimination. Cette recherche a été effectuée dans un contexte de modélisation mathématique et de simulation comme outils principaux. Elle comprend trois grandes parties. La première partie, entièrement consacrée au contexte général, aborde tour à tour l'observance thérapeutique chez les humains, le comportement alimentaire de groupe d'animaux, l'apport des outils mathématiques dans l'estimation et le contrôle de l'irrégularité de la prise médicamenteuse. Les objectifs de la thèse y sont également exposés. La deuxième partie se rapporte aux publications scientifiques issues de ces travaux de thèse. Enfin, la dernière partie du travail sera consacrée à la discussion générale des résultats et des perspectives de recherches.

Les publications sont présentées selon la séquence suivante :



**Gohore Bi G. D.**, Li J., Nekka, F. (2009), Breakpoint Estimation Accounting for Variability in Pharmacokinetics. *Theor. Biol. Med. Model.*, 6 : 10

**Gohore Bi G. D.**, Shneider C. , Li J., Nekka, F. Optimal blood sampling strategy for collective therapy in factory farming .

**Gohore Bi G. D.**, Fenneteau F., Barrière O., Li J., Nekka, F. Rational Drug Delineation : A Global Sensitivity Approach Based on Therapeutic Tolerability to Deviations in Execution.



# **Première partie**

## **Introduction**



## 1.1 Observance thérapeutique

L'observance thérapeutique constitue une composante essentielle du succès d'un traitement et de la fiabilité des résultats des essais cliniques, ce indépendamment du médicament, du traitement et de sa durée. La question de la non-observance à une prescription médicale est connue depuis très longtemps et a été soulevée par Hippocrate il y a plus de 2400 ans [2]. Pourtant, cette question n'a été réabordée que ces trente dernières années. En effet, l'intérêt grandissant porté à cette problématique est lié principalement : (i) aux maladies chroniques impliquant la prise du traitement sur le long cours ou à vie (le syndrome immunodéficience acquis (SIDA), l'hypertension, le diabète) ; et (ii) à l'émergence des souches de virus ou de bactéries résistantes aux traitements antimicrobiens [3–5] . De nombreuses études consacrées à l'observance ont été abordées soit expérimentalement soit à l'aide des modèles statistiques [6, 7]. Dans cette section, nous rappellerons les différentes définitions de la non-observance thérapeutique rencontrées dans la littérature, puis nous exposerons un certain nombre de ses conséquences ainsi que les déterminants qui la caractérisent. En outre, nous décrirons les méthodes qualitatives et quantitatives de son estimation et de son contrôle.

### **1.1.1 Définition de l'observance et la non-observance à un traitement thérapeutique**

Afin de définir l'observance et la non-observance, il est important de disposer d'une terminologie commune. Ainsi :

- Le terme "observance " ou "compliance" dans la littérature anglo-saxonne renvoie à la notion de soumission aux recommandations médicales. En d'autres mots, l'observance sous-entend une soumission aux ordres des prescripteurs médicaux en relatant l'écart qui sépare la pratique effective du patient par rapport au comportement idéal prescrit.
- L'adhérence est un ensemble d'attitudes et de comportements à travers lequel s'exprime le rapport du patient au traitement et au prescripteur du traitement. Elle sous-entend une relation interactive entre le patient et son médecin [8].

Dans sa définition la plus générale, l'observance thérapeutique se définit comme étant le degré auquel une personne se conforme aux instructions d'un médecin ou d'un professionnel de la santé relativement à l'auto-administration de médicaments, au respect d'un régime ou au changement de son mode de vie. Elle est donc un concept relié au comportement d'un individu à l'égard d'une recommandation. L'adhérence quant à elle désigne plutôt le degré d'acceptation et d'accord qui définit la position du patient vis-à-vis de l'exécution thérapeutique [8].

Bien que beaucoup d'études aient examiné l'observance à un traitement, l'absence de taxonomie pour définir la non-observance incomplète à un traitement a abouti à de multiples confusions. Plusieurs auteurs tentent de classer les patients en "observants" ou "non observants" à travers une identification de points critiques ou de pourcentages critiques (pourcentages limites) de doses consommées. Cette façon de dichotomiser les patients en bons ou mauvais observants ignore le processus dynamique de l'observance. De plus, cette définition ne parvient pas à faire la distinction entre deux éléments importants de la pharmacothérapie, à savoir (i) l'arrêt ou la non-persistance, qui réfère au désengagement du patient au régime prescrit et (ii) la qualité d'exécution aussi bien en termes de dose que du temps d'ingestion de médicaments lorsque le patient est engagé dans le schéma thérapeutique [9–12]. Ce qui amène Vrijens et al. à proposer trois termes pour caractériser l'observance et la non-observance. Il s'agit de l'observance elle-même qui réfère aux quantités et dates d'administration du médicament, indépendamment des dates de prescription ; la persistance correspondant à la période durant laquelle le patient suit son traitement ; et l'adhérence qui combine l'observance et la persistance en faisant référence au comportement du patient entre le début et la fin de la prescription. La figure I.1 explique schématiquement les trois termes.

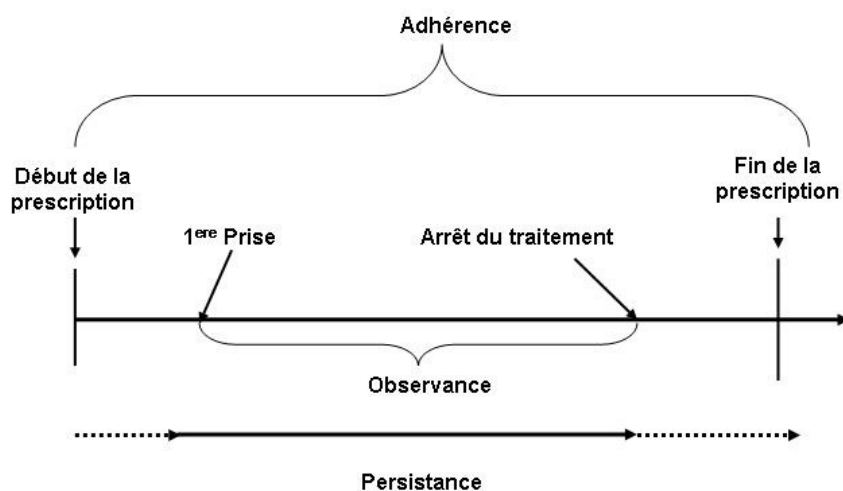


Figure I.1 – Représentation schématique des définitions de termes “Observance”, “Adhérence” et “Persistance”. D’après Vrijens, communication orale au COST 2004 à Brussels en Belgique.

Parallèlement, d’autres auteurs pensent que l’observance à un traitement est atteinte lorsque l’écart entre l’histoire de la prise du médicament et les recommandations prescrites n’a pas d’effet sur le succès ou l’échec thérapeutique. Cette vision met davantage l’accent sur les résultats thérapeutiques que la quantité de médicaments consommés [13].

Tout récemment, à la suite de la conférence dite “de consensus sur la non-adhésion au traitement ” tenue à Tampa en Floride en janvier 2008, les experts ont dégagé une définition succincte de la non-observance comme “une déviation à une prescription médicale suffisante pour influencer négativement l’effet attendu” [11].



De façon générale, quatre modes de non-observance sont généralement observés :

- absence de prise de médicament ;
- prise injustifiée du médicament ;
- erreur de dose ;
- erreur dans l'horaire de la prise.

Un patient non adhérent peut bien suivre plus d'un mode de non-observance [14].

### **1.1.2 Les conséquences de la non-observance thérapeutique**

Les conséquences de la non-observance touchent à la fois l'individu et la collectivité. Il s'agit d'un problème de santé publique aux conséquences socio-économiques graves. Les conséquences sont de plusieurs ordres et sont liées à la réduction de l'efficacité du traitement et/ou à l'émergence de souches de microorganismes résistants aux médicaments. Nous allons détailler ces différentes conséquences dans la section suivante.

### **1.1.2.1 Réduction de l'efficacité thérapeutique**

Les omissions ou les oublis de prise de médicament, s'ils sont assez longs, peuvent entraîner le sous-dosage du médicament, se traduisant ainsi par une baisse de réponse thérapeutique via une trop faible concentration du principe actif dans le sang. Plusieurs études ont montré des échecs de guérison et de rechute chez les patients ayant une mauvaise observance [15–18]. Par exemple, une majoration de quatre fois le risque de décès a été observée chez les “mauvais observants” au traitement antituberculeux [18]. De même, la mauvaise observance aux immunodépresseurs est à la base de plus de 13% de rejet de greffe d'organe [19, 20]. On observe également que le taux de normalité de la pression artérielle chez les patients “observants” est de 3,4 fois supérieur à ce qui est obtenu chez les “non observants” [16].

### **1.1.2.2 Émergence de souches de microorganismes résistants aux anti-infectieux**

L'émergence des souches de microorganismes résistants aux agents anti-infectieux est un problème majeur de santé publique. Ce fléau est conditionné par plusieurs facteurs complexes interdépendants parmi lesquels la non-observance joue un rôle majeur. En effet, l'intérêt grandissant accordé au phénomène d'observance ces dernières décennies est lié aux échecs médicamenteux rencontrés lors du traitement du VIH et de la tuberculose, deux infections “microbiennes” dont le traitement nécessite des

prises répétées de médicaments sur une longue période. Certains auteurs qualifient l'observance comme étant le talon d'Achille de la réussite du traitement VIH et de la tuberculose [21]. Un lien entre l'omission des doses de médicaments et l'émergence de souches (virus et bactéries) résistantes aux antirétroviraux, aux antibiotiques a été rapporté dans la littérature [4]. En effet, l'omission des prises de médicaments antimicrobiens, si elle est assez longue, pourrait entraîner une pression de sélection des souches de bactéries résistantes aux antibiotiques ou aboutir à un échec thérapeutique [22, 23].

Ces deux situations entraîneront plusieurs conséquences, entre autres : (i) la réduction de l'arsenal thérapeutique, (ii) les biais dans les essais cliniques et (iii) les pertes financières importantes.

### **1.1.2.3 Réduction de l'arsenal thérapeutique anti-infectieux**

La résistance microbienne provoquée par la non-observance thérapeutique peut souvent être une résistance croisée rendant difficile la lutte contre les microorganismes. En effet, la non-observance peut entraîner la sélection de souches bactériennes ou virales qui résistent à plusieurs molécules de la même classe pharmacologique ou à des classes pharmacologiques différentes. Une telle résistance réduit les possibilités de substitution ou de remplacement d'un médicament par un autre de la même

classe ou d'une classe différente. Ces difficultés sont apparentes dans la lutte contre les maladies chroniques telles que la tuberculose et l'infection par le virus VIH. Devant l'ampleur de l'émergence de la résistance au cours du traitement de ces maladies, les praticiens ont eu recours à des thérapies associant plusieurs molécules. Les effets secondaires d'un tel régime thérapeutique conduisent le patient le plus souvent à une mauvaise observance transformant ainsi l'observance en une variable dépendante de l'effet pharmacologique [1, 24].

#### **1.1.2.4 Conséquences sur les essais cliniques**

Dans un essai clinique, une différence d'observance entre les deux groupes de traitements peut induire un biais dans leur comparaison [1, 24]. De même, lors de la mise en évidence d'une relation exposition-réponse ou de la recherche de facteurs associés à la réponse au traitement, la non prise en compte de l'observance est une source de biais [24]. Dans ces études, il faut tenir compte de l'interdépendance entre la réponse et l'observance, car cette interdépendance peut impliquer que l'observance d'un patient varie selon le médicament. Par exemple, des études ont montré que les sujets assignés à un placebo avaient une meilleure observance que ceux assignés à un médicament actif [1].

### 1.1.2.5 Conséquences économiques

Les données sur l'impact économique de la non-observance sont très rares, mais peuvent être estimées sur la base des coûts additionnels liés à l'hospitalisation, aux diagnostics complémentaires, aux frais liés à la prescription de nouveaux médicaments et, dans le cas des greffes d'organe, à une re-transplantation. Les conséquences économiques liées à la non-observance semblent donc énormes. Elles touchent à la fois les individus, les services publics, mais aussi les compagnies pharmaceutiques. La rechute et la ré-hospitalisation coûtent chers au patient, mais aussi à l'État qui doit dans certains cas prendre en charge le traitement et l'hospitalisation du patient. Une importante méta-analyse conduite aux États-Unis en 1986 estime qu'en moyenne 5.3% des admissions hospitalières seraient directement liées à une non-observance au traitement prescrit, induisant un coût direct de 8 milliards de dollars US et indirectement de 25 milliards de dollars [25]. Au Canada, une étude menée par l'Association Canadienne de l'Industrie du médicament en 1995, estime ce coût indirect entre 7 et 9 milliards de dollars canadiens au Canada dont 2 milliards de dollars au Québec [25]. Des données récentes sur cette problématique estiment l'impact économique de la non-observance chez les patients souffrant de maladies chroniques à environ 100 à 300 milliards de dollars par an à travers le monde [26–28]. L'autre conséquence économique est liée à l'émergence de souches multirésistantes qui sont à la base du retrait

de plusieurs molécules du marché faisant perdre ainsi plusieurs millions de dollars aux compagnies pharmaceutiques. Elle conduit également ces compagnies à investir dans la recherche de nouvelles molécules efficaces, une alternative qui devient de plus en plus difficile et coûteuse. Malgré ces nombreuses conséquences, de fortes prévalences de la non-observance continuent d'être observées chez certaines sous-populations de patients et pour certaines pathologies. Nous allons, à travers la section suivante, analyser l'état de connaissance sur la prévalence de la non-observance dans différentes catégories de pathologies et de groupes de patients.

### **1.1.3 La prévalence de la non-observance**

Une bonne taxonomie et définition de la non-observance à un traitement permet de mener des études plus approfondies pour dégager la prévalence exacte de la non-observance dans des sous-groupes de patients en fonction des pathologies. Une telle étude permettra d'envisager des stratégies ciblées afin de réduire ou d'éviter les conséquences de l'observance sur la réussite de certaines pratiques médicales. Malheureusement, l'absence de consensus sur une taxonomie commune conduit à des divergences de conclusions d'une étude à l'autre quant à la prévalence exacte de la non-observance. Cependant, ces différentes études gardent leurs valeurs descriptives et peuvent nous interpellier quant aux implications négatives potentielles du non-respect des recom-

mandations des prescripteurs sur la réponse thérapeutique.

Ainsi, selon Sacklett, 2000 études menées auprès de patients non hospitalisés sur l'usage des médicaments, rapportent que 50 % des patients commettent des erreurs, sous une forme ou une autre, dans la façon dont ils suivent leurs traitements [29]. D'autres auteurs qui se sont intéressés à l'observance rapportent qu'environ 30% des patients ne suivent pas les prescriptions conformément aux recommandations des prescripteurs [30–33]. Les études de méta-analyse sur l'adhérence à travers les maladies, et les méthodes de mesure utilisées de la non-observance, effectuées sur 569 études rapportent un taux moyen de 24,8 % de non-observants aux recommandations des prescripteurs [31]. Ce taux diffère selon les maladies. Ainsi, chez les patients recevant une transplantation, le taux de non-observance est de 22,6 cas pour 100 personnes/année [34]. Plusieurs études révèlent un taux d'incidence de la non-observance de plus de 50 % chez les adolescents recevant une transplantation [35]. Pour les antihypertenseurs, ce taux est de l'ordre de 37-50% [36]. Fine et al. ont suggéré de prendre ces données avec précaution vu les lacunes dans la taxonomie de la non-observance comme mentionné plus haut [11]. En effet, plusieurs de ces études ont utilisé des méthodes de mesures qui ne reflètent pas la dynamique de la non-observance (une mesure répétée) pour détecter les schémas de la non-observance dans le temps.

Ces valeurs importantes de la prévalence nous amènent à porter une réflexion par-

ticulière sur les déterminants de la non-observance. En d'autres mots, quels sont les facteurs qui conduisent les patients à adopter un tel comportement ?

#### **1.1.4 Les déterminants ou facteurs de risque de la non-observance**

La connaissance des facteurs associés à la non-observance peut aider à mettre en place des stratégies de prise en charge ou d'intervention conduisant à la disparition ou au contrôle des comportements " mauvais " [37]. Les facteurs de risque de la non-observance peuvent être classés en trois grands groupes : (1) les facteurs liés au patient ; (2) les facteurs liés au traitement et (3) les facteurs liés aux prescripteurs et à l'équipe médicale.

##### **1.1.4.1 Les facteurs liés au patient**

Il s'agit ici de corrélérer certaines caractéristiques du patient avec les indicateurs de l'observance. La connaissance de ces relations peut nous aider à mieux localiser chez le patient des conditions de fragilité ou de vulnérabilité sur lesquelles il est possible d'intervenir [37].

###### **1.1.4.1.1 Les facteurs socio-démographiques**

La non-observance serait plus marquée chez les personnes âgées et les plus jeunes, mais il est difficile de déterminer selon les pathologies et les traitements, les coupures



d'âges qui permettent d'augurer une observance plus haute ou faible [8]. Selon une méta-analyse sur les maladies chroniques, il semblerait que les femmes soient plus adhérentes que les hommes [31].

#### **1.1.4.1.2 Le statut socio-économique**

Le statut socio-économique apparaît clairement comme un facteur essentiel de variation de l'observance mesurable pour certaines pathologies socialement marquées comme le VIH. La précarité, l'absence de travail, les difficultés de logements se corrélient fréquemment avec la non-observance [38, 39]. Il a été montré que l'absence de domicile fixe contribue à 40 à 50% à la non-observance [18]

#### **1.1.4.1.3 Le style de vie**

Certaines habitudes comme la forte consommation d'alcool ont une relation négative avec les comportements d'observance. On a observé que les consommateurs d'alcool respectent moins les horaires de prise et oublient davantage de prendre leur dose de médicaments [18]. La toxicomanie est également considérée comme un facteur important de la non-observance [18]

#### **1.1.4.2 Les facteurs liés au prescripteur**

Il s'agit ici de mettre en exergue les attitudes et les actions du personnel clinique envers le patient en regard de l'information livrée. L'adhésion des médecins et des soignants aux traitements qu'ils proposent et qu'ils suivent est une condition importante de l'adhésion thérapeutique des patients. Le doute, la réticence ou la méconnaissance du prescripteur peuvent amener soit un retard au traitement, soit un suivi inapproprié et pas assez vigilant [40, 41]. De plus, la communication entre le prescripteur et le patient est un élément essentiel de l'amélioration de la non-observance [37, 42].

#### **1.1.4.3 Les facteurs liés au médicament et à l'équipe médicale**

De façon systématique, on a pu établir que plus le traitement est complexe, long et producteur d'effets indésirables, moins l'observance est probable.

Taylor et al. ont prouvé une corrélation entre un traitement médicamenteux complexe et la non-observance du patient (doses multiples) [43]. Toutefois, les études montrent que la réciproque n'est pas aussi évidente. Le traitement simplifié dont la forme prototype est "une dose par jour" n'est pas la panacée dont on rêve [40, 44].

Comme nous le mentionnons plus haut, la connaissance de tous ces facteurs permet d'initier des stratégies ciblées pour contrôler et améliorer l'observance aux différents régimes thérapeutiques.

### **1.1.5 La pratique d'intervention et l'amélioration de l'observance**

Les pratiques destinées à améliorer l'observance sont devenues impératives dans un nombre de stratégies thérapeutiques pour lesquelles il est démontré que la non-observance met grandement en cause l'efficacité thérapeutique. L'intervention est principalement ciblée sur trois axes qui sont : le traitement, le patient et le personnel soignant. Sa mise en place repose implicitement sur deux choix stratégiques, soit on cherche à réduire la non-observance en visant une connaissance des obstacles matériels (nombre de prises, galénique, etc.), socio-culturels (compétences linguistiques), et psychologiques (mémoire) pouvant limiter l'exécution optimale des traitements prescrits ; soit on vise à promouvoir l'observance et l'adhésion au traitement [37]. Dans ce dernier cas, on tente de construire une observance qui se veut interactive et fondée sur l'échange médecin-patient. L'idéal ici est celui d'une appropriation adhérente du traitement par le patient qui, progressivement et éventuellement après des erreurs, apprend à assumer son traitement [37].

#### **1.1.5.1 Les actions basées sur le médicament**

Il s'agit ici de chercher à réduire la non-observance en réalisant un médicament idéal, facile à prendre, en doses peu fréquentes et sans effets secondaires. Il faut éviter les traitements complexes, longs et producteurs d'effets indésirables. Il faut adapter

la présentation et la galénique aux possibilités et goûts du patient. Il faut également s'assurer de la compréhension par le patient de l'ordonnance médicale [25].

### **1.1.5.2 Les actions basées sur le patient**

Les études de méta-analyse sur les populations souffrant de maladies chroniques ont montré que les interventions devraient cibler plus qu'un facteur de risque combinant, des interventions éducatives, comportementales et affectives [45, 46]. L'éducation du patient est un processus par étape comprenant un ensemble d'activités de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'aide psychologique et sociale [37]. L'apport des parents et des amis est également un moyen efficace pour amener le patient à améliorer son observance. Des méthodes incitatives pour certains afin de favoriser l'observance sont à préconiser (tickets de transport, bons pour repas). D'autres techniques sont également utilisées pour aider le patient à prendre son médicament. Il s'agit :

- du pilulier qui est largement utilisé pour les personnes âgées ;
- des rappels automatiques par téléphone. Ce système a été évalué positivement aux États-Unis [47] ;
- des montres programmables, qui peuvent sonner à l'heure de prise en affichant un message qui indique le médicament à prendre ;

- des flacons munis d'une horloge qui émet une alarme lumineuse ou un flash lumineux aux heures de prises [48].

Ce sont surtout des actions fondées sur l'éducation des patients.

### **1.1.5.3 Les actions basées sur la relation patient-soignant**

Il s'agit de la mise en place des dispositifs d'écoute ou de négociation qui aident à décider d'un traitement adapté au style de vie et aux contraintes du patient. Dans cette relation, il faut fonder les stratégies thérapeutiques sur un compromis entre l'état des connaissances médicales telles qu'elles sont définies par les recommandations des experts et les préférences des patients [49].

La réussite de ces stratégies de contrôle dépendra essentiellement des outils de mesure et d'évaluation de l'observance. Ceci étant dit, nous allons dans la section suivante, passer en revue les différentes méthodes de quantification de l'observance.

### **1.1.6 Les méthodes de quantification de l'observance**

Quantifier l'observance ne permet pas d'affirmer qu'un individu soit observant ou non, d'estimer de façon objective la variabilité d'un ensemble de comportements, une condition nécessaire pour l'identification et l'amélioration des déterminants possibles de cette variabilité [37]. La mesure et le contrôle de l'observance ont gagné en

importance avec l'avènement des médicaments et des régimes thérapeutiques dont le respect strict des recommandations médicales est le principal gage du succès thérapeutique (les contraceptifs oraux microdosés, les antirétroviraux, etc.). Cette situation a conduit Urquhart et ses collaborateurs à faire un parallèle remarquable entre l'évolution opérée dans l'aviation et celle actuellement observée dans la médecine. En effet, comme l'avionique qui est une discipline et une technologie en rapport avec la mesure et le contrôle du vol de l'avion, la discipline qui est en rapport avec les facteurs de mesure et de contrôle de l'usage des prescriptions médicales est baptisée "Pharmionique" [13, 50]. L'importance de cette discipline naissante nécessite que nous lui accordions quelques lignes.

#### **1.1.6.1 Pharmionique**

La "Pharmionique" permet de savoir ce que le patient fait avec sa prescription par comparaison avec la pharmacocinétique qui détermine l'action de l'organisme sur le médicament et la pharmacodynamique qui est l'étude de l'action du médicament sur l'organisme. On peut raisonnablement dire que la complexité de certains traitements médicamenteux a atteint un point tel qu'elle requiert des méthodes de communication et de contrôle nécessaires pour s'assurer que le médicament est administré à des doses optimales, à des temps nominaux et dans des circonstances appropriées [13, 50].

### **1.1.6.2 Méthodes de mesures de l'observance**

Les méthodes utilisées pour mesurer l'observance sont très diverses, chacune avec ses avantages et ses inconvénients (Tableau I.1), mais aucune d'entre elles n'est consensuelle. Elles peuvent être directes ou indirectes et le choix de la méthode utilisée doit reposer sur l'objectif de l'étude. Ces approches peuvent fournir des mesures objectives, directes, globales, et discrètes. Selon Sackett et Haynes une mesure est objective si elle ne laisse pas de place à l'interprétation personnelle lors du processus [29]. Elle est par ailleurs directe si elle procure une preuve que la médication a été consommée. La globalité de la mesure de l'observance signifie qu'elle procure de l'information tant sur la quantité de médicaments consommés pendant une certaine période que sur le profil de consommation des doses individuelles. Elle est discrète si elle ne sensibilise pas le sujet au fait que son observance est sous surveillance.

#### **1.1.6.2.1 Les méthodes de mesure directe**

Les méthodes de mesure directe sont souvent utilisées dans un contexte expérimental d'essais cliniques de nouveaux produits et elles regroupent le dosage des biomarqueurs et l'observance directe. Le dosage sanguin permet de vérifier la présence du médicament dans l'organisme. Plusieurs types de mesures sont possibles dont la valeur résiduelle (le niveau minimal observé au cours de la journée chez un patient),

la valeur au pic (le niveau maximal observé au cours de la journée chez un patient), la valeur aléatoire (en général sans connaître l'heure du prélèvement et qu'on ne pourra interpréter que de façon limitée, par exemple en postulant qu'elle devra être supérieure à la valeur résiduelle efficace de la molécule donnée). C'est davantage la mesure résiduelle ou la mesure aléatoire qui sont utilisées [51].

Une autre méthode directe est la prise du médicament sous la supervision visuelle directe d'un professionnel de la santé. Cette méthode, appelée observance directe ou en anglais *directly observed treatment* (DOT), est pratiquée dans les protocoles de traitements courts anti-tuberculeux. Elle n'est pas en elle-même une méthode de mesure, mais elle est un outil efficace pour contrôler et améliorer l'observance [25, 52]. Cette méthode nécessite normalement le consentement préalable des malades et soulève quelques fois des questions d'éthique lorsqu'appliquée avec contrainte. De plus, pour des raisons pratiques et de coût, cette méthode reste difficilement réalisable dans le cadre de la lutte contre l'infection par le VIH et autres maladies chroniques [51].



### **1.1.6.2.2 Les méthodes indirectes de mesure de l'observance**

#### **1.1.6.2.2.1 Le questionnaire**

Le questionnaire comprend une série de questions méthodiquement posées, adressées directement à un individu ou à un intermédiaire [51]. C'est la méthode la plus utilisée [16, 52]. Elle est néanmoins peu objective et peu discrète. La limite de cette approche réside dans le fait que les patients ont tendance à répondre ce que leurs médecins veulent entendre. C'est pourquoi, selon Miller et Hayes, la technique de mesure fondée sur les questionnaires surestime l'observance [53]. En revanche, il est difficile de mettre en doute les patients qui reconnaissent ne pas être de bons observants [52].

#### **1.1.6.2.2.2 L'entretien**

L'entretien repose sur des informations données par le patient. La qualité des réponses dépend de la manière dont sont posées les questions et de l'habileté et de l'entraînement de la personne qui conduit l'entretien. La limite de cette méthode est que le patient peut avoir une tendance plus élevée à répondre suivant le modèle du "bon patient" observant. Elle surestime aussi l'observance. Il s'agit d'une méthode subjective, peu discrète.

#### **1.1.6.2.2.3 Dénombrement des médicaments retournés**

Les patients doivent ramener leurs traitements (comprimés) à chaque visite médicale. Un membre de l'équipe médicale comptabilise les comprimés restants et évalue ainsi l'observance en considérant qu'un comprimé manquant correspond à un comprimé absorbé. Cette méthode présente peu de difficultés lorsqu'il s'agit de mesurer l'observance à un traitement à court terme. L'utilisation de cette technique présente un réel problème lorsqu'elle s'étale sur une longue période. Elle ne garantit pas que les médicaments soient effectivement pris, ni pris aux bons horaires [10]. Cet instrument indiscret peut surestimer la quantité de médicaments consommés.

#### **1.1.6.2.2.4 Taux de renouvellement des ordonnances**

Au cours des traitements cliniques, ce sont les pharmaciens qui le plus souvent délivrent le traitement et assurent un suivi des ordonnances. Ils contrôlent ainsi le délai entre les renouvellements des ordonnances et donnent une estimation de la non observance [51]. Cette méthode présente les mêmes désavantages que la méthode de dénombrement des médicaments [52].

#### 1.1.6.2.2.5 Les piluliers électroniques

À l'heure actuelle, il existe deux systèmes de piluliers disponibles : MEMS (*Medication Event Monitoring System, Aprex Corporation, Union City, Californie*) et eDEM (*AARDEX Corporation, Palo Alto, Californie*) [53]. Les piluliers sont constitués de bouchons électroniques qui affichent l'heure et la date de la dernière prise. Cette méthode permet d'avoir des mesures objectives et globales.

En effet, ce système permet d'apprécier le rythme quotidien de la prise, mais on n'est toutefois pas en mesure d'affirmer la prise effective du médicament par le patient. L'utilité clinique de ces appareils est limitée en raison de leur coût élevé. L'un des désavantages de ces appareils est qu'ils sensibilisent le patient au fait qu'on surveille son observance. Ainsi, le patient qui veut plaire au prescripteur peut ouvrir la boîte et soustraire toutes les pilules à consommer pour la journée [52]. Pour cette raison, cette technique est considérée dans la littérature comme une méthode qui surestime l'observance. De même, ce système relativement intrusif, pourrait entraîner des modifications de prise pendant la période où il est utilisé (en augmentant l'observance mesurée par exemple), mais en donnant une vision irréaliste de ce qui se passera ultérieurement. C'est un système qui connaît plusieurs améliorations, mais reste difficile à intégrer dans le mode de vie du patient et qui est relativement coûteux [51, 54].

### 1.1.6.2.3 Les critères pour le choix entre les différentes méthodes

Le choix de la méthode de mesure de l'observance est un problème récurrent dans la littérature [51, 54]. Toutefois, il est possible de définir un ensemble de propriétés "idéales" des méthodes et de confronter chaque outil de mesure avec cet idéal. De façon générale, un instrument de mesure idéal de l'observance devrait fournir une mesure objective, directe, globale, discrète et non coûteux [29]. À ces critères globaux s'ajoute un certain nombre d'autres caractéristiques. La liste proposée par Farmer suggère de prendre en compte les qualités suivantes quant à l'outil de mesure [52] :

- qu'il n'induit pas de dichotomie simpliste ;
- qu'il soit d'un coût abordable ;
- qu'il soit objectif et reproductible ;
- qu'il permette une évaluation quantitative ;
- qu'il soit non intrusif ;
- qu'il soit facile à utiliser et à analyser.

Le tableau I.1 réalisé par Farmer en 1999 donne les avantages et les inconvénients des différentes méthodes de mesure de l'observance.

<b>Méthodes</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Dosage du médicament	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifie l'utilisation récente</li> <li>• Objective</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limité à l'utilisation récente</li> <li>• Variation cinétique intra- et inter-patients</li> <li>• Peu globale</li> <li>• Peu discrète</li> <li>• Coûteuse</li> </ul>
Observation directe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérification de l'utilisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impraticable en ambulatoire</li> </ul>
Entretien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facile à utiliser</li> <li>• Peu coûteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Influencée par l'habilité de l'intervieweur</li> <li>• Non objective</li> <li>• Peu discrète</li> <li>• Peu globale</li> </ul>
Carnet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seule source de donnée repose sur les informations données par le patient sur le rythme des prises</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque de surestimation</li> <li>• Patient doit remplir et amener son carnet</li> <li>• Subjective</li> <li>• Non discrète</li> </ul>
Questionnaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facile à utiliser</li> <li>• Validée, elle peut expliquer le comportement du patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Données quantitatives (-)</li> <li>• Précision dépend de l'outil</li> <li>• Subjective</li> <li>• Peu discrète</li> </ul>
Dénombrement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facile à utiliser</li> <li>• Peu coûteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de donnée sur le rythme de prise des prises</li> <li>• Le patient peut oublier ou modifier les médicaments</li> </ul>
Pilulier électronique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Données précises sur le rythme des prises</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coûteuse, trop de données</li> <li>• Intrusive</li> </ul>

Tableau I.1 – Les différentes méthodes de mesure de l'observance : avantages et inconvénients. Tableau réalisé par Farmer [52].

L'étude du tableau I.1 montre qu'il n'existe pas de méthode de mesure consensuelle, car aucune des méthodes ne possède toutes les propriétés idéales. Pour cela, certains auteurs suggèrent d'avoir recours à au moins deux méthodes, dont l'une devrait toujours reposer sur le dire du patient [51].

Cette difficulté de mesure de l'observance a amené les chercheurs à envisager l'observance sur le plan de la modélisation. Cette approche permettra de réduire les incertitudes dans les études de la non-observance, plus spécifiquement lors des études reliant l'observance aux modèles PK/PD.

### **1.1.7 Modèles mathématiques destinés à reproduire l'observance à un régime thérapeutique**

La qualité de la mesure d'observance jouent un rôle crucial dans le suivi et l'estimation de l'efficacité d'un médicament ou d'un régime thérapeutique. Malheureusement, l'absence d'outil consensuel présuppose que des aberrations peuvent se produire lors d'une telle mesure. En effet, aucune des méthodes précitées ne peut donner avec exactitude la quantité et l'heure à laquelle, le médicament a été avalé. De plus, hormis le moniteur (ou pilulier) électronique, toutes ces méthodes sont peu globales, c'est-à-dire qu'elles ne procurent pas d'information sur le profil de consommation des doses individuelles. Cependant, le moniteur (ou pilulier) électronique est difficile à intégrer

dans le mode de vie du patient et à appliquer dans un cadre clinique en raison de son caractère intrusif et coûteux. Pour palier ces lacunes, des modèles mathématiques capables de reproduire le profil de prise du médicament des patients lors d'un traitement ont été développés. Parmi ces modèles, la chaîne de Markov semble être la plus adaptée et la plus utilisée.

#### 1.1.7.1 La chaîne de Markov

Un processus stochastique est un phénomène temporel où intervient le hasard. Il peut être représenté par une variable aléatoire  $X(t)$ , évoluant en fonction du temps. Ce processus est dit Markovien si son évolution ne dépend pas de son passé, mais uniquement de son état présent. En d'autres termes, les chaînes de Markov sont des processus aléatoires caractérisés par une propriété de dépendance des valeurs futures du processus à la valeur présente uniquement. De manière plus claire, la prédiction du futur, sachant le présent, n'est pas rendue plus précise par des éléments d'information supplémentaire concernant le passé. Elle est exprimée mathématiquement de la façon suivante.

$$Prob(X_k | X_{k-1} X_{k-2} X_{k-3} \dots) = Prob(X_k | X_{k-1}) \quad (I.1)$$

Ces approches (chaînes de Markov) furent introduites par le mathématicien russe Andrei Andreyevich Markov au début des années 1900. Elles constituent un outil ma-

thématique issu des probabilités et dont les domaines d'application sont assez variés. L'intelligence artificielle, la génétique, la météorologie, les télécommunications, l'évolution des épidémies, etc sont des exemples d'application. De façon plus générale, des chaînes de Markov sont un outil essentiel pour modéliser les phénomènes d'attente. On représente une chaîne de Markov avec une matrice de transition où chaque rangée correspond à un état et donne la probabilité de passer à un autre état. Dans une matrice de transition toutes les valeurs sont entre 0 et 1 inclusivement et la somme de chaque rangée est 1.

Ci-dessous, nous représentons une matrice de transition.

$$\begin{bmatrix} P_0 & P_1 & P_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} P_{0 \rightarrow 0} & P_{0 \rightarrow 1} & P_{0 \rightarrow 2} \\ P_{1 \rightarrow 0} & P_{1 \rightarrow 1} & P_{1 \rightarrow 2} \\ P_{2 \rightarrow 0} & P_{2 \rightarrow 1} & P_{2 \rightarrow 2} \end{bmatrix} \text{ avec } \begin{cases} P_{0 \rightarrow 0} + P_{0 \rightarrow 1} + P_{0 \rightarrow 2} = 1 \\ P_{1 \rightarrow 0} + P_{1 \rightarrow 1} + P_{1 \rightarrow 2} = 1 \\ P_{2 \rightarrow 0} + P_{2 \rightarrow 1} + P_{2 \rightarrow 2} = 1 \end{cases} \quad (\text{I.2})$$

où  $P_0$ ,  $P_1$  et  $P_2$  sont les probabilités de prendre 0, 1 et 2 doses respectivement. Le terme  $P_{i \rightarrow j}$  est la probabilité que le processus soit dans l'état  $j$  à l'instant  $t + 1$  étant donné qu'il se trouve dans l'état  $i$  à l'instant  $t$ , pour tout  $t$ .

$$P_{i \rightarrow j} = P(X_1 = j \mid X_0 = i) \quad (\text{I.3})$$



où le nombre  $P(X_1 = j | X_0 = i)$  est appelé probabilité de transition de l'état  $i$  à l'état  $j$  en un pas. Pour  $k \geq 1$ , la probabilité de transition en  $k$  pas,  $P(X_{n+k} = j | X_n = i)$ , on aura :

$$P_{i \rightarrow j}^k = P(X_{n+k} = j | X_n = i) \quad (\text{I.4})$$

Naturellement, pour avoir une chaîne de Markov, il faut répéter le nombre de transitions possibles. Il suffit alors de savoir calculer les puissances de la matrice de transition.

Dans le domaine de la non-observance, la chaîne de Markov a été utilisée pour la première fois par Girard et al. [55, 56] et sa pertinence a été confirmée par d'autres auteurs [57, 58]. La justesse de cette approche a conduit depuis lors plusieurs chercheurs à explorer l'effet du non-respect des recommandations de la prise médicamenteuse sur les propriétés PK/PD d'un médicament ou l'issue thérapeutique d'un traitement médicamenteux.

Les données recueillies expérimentalement ou *in silico* par l'approche Markovienne seront analysées afin de dégager un certains nombres de variables utiles pour l'évaluation et le contrôle de la non-observance.

### **1.1.8 Traitement des données de l'observance**

Une fois les données de l'observance connues, il faut les transformer en données quantitatives et pertinentes (des paramètres d'entrée) pour identifier des classes d'observance thérapeutique et aussi pour les études de modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique. Plusieurs statistiques sur l'observance ont été utilisées dans la littérature [5, 6, 15]. Nous énumérons ci-dessous quelques-unes d'entre elles.

#### **1.1.8.1 Le pourcentage de doses prises**

Les mesures basées sur le pourcentage de doses prises ont été longtemps utilisées pour dichotomiser les patients en "bons" ou "mauvais" observants [15, 59, 60]. Ce pourcentage est utilisé comme paramètre-clé dans certaines études de modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique [15]. C'est un paramètre qui renseigne sur la quantité de médicaments globalement ingérée, mais ne peut pas distinguer les patients ayant consommé des quantités de doses identiques avec des profils différents. En d'autres mots, il n'intègre pas les variabilités de la prise du médicament dont dépend en grande partie le profil pharmacocinétique [25, 51, 61]. Toutefois, ce paramètre reste valable dans les études destinées à améliorer l'observance mais également pour les médicaments à index thérapeutique large [59]. Il est calculé comme suit :

$$Prct_{Dose} = \frac{\text{Nombre de comprimés réellement ingérés}}{\text{Nombre de comprimés prescrits}} \quad (I.5)$$

D'autres variantes de ce paramètre sont également estimées.

### 1.1.8.2 Le pourcentage de prise supérieur à la dose prescrite ( $Prct_{DP}$ )

Ce paramètre peut nous permettre de distinguer deux patients ayant le même pourcentage de doses. De plus, il permet de repérer les patients ayant un comportement "dangereux" menant à des effets indésirables graves. Il est exprimé comme suit :

$$Prct_{DP} = \frac{\text{Nombre de prises avec dose } > \text{ à dose prescrite}}{\text{Nombre total de doses prescrites}} \quad (I.6)$$

### 1.1.8.3 Le "Drug Holiday" (Cdh)

Les "Drug holiday" correspondent à des oublis consécutifs de trois ou plusieurs jours de prise du médicament. Ils sont généralement observés pendant les week-ends et les voyages [9, 12, 62, 63]. Un patient très adhérent peut, s'il a oublié ses médicaments au cours d'un voyage, présenter ce phénomène. Ce paramètre semble bien corrélé avec les rechutes ou les remontées de la charge virale ou les rebonds dans l'augmentation de la pression artérielle [63]. Il est de plus en plus considéré dans les études destinées à améliorer l'observance [63].

#### 1.1.8.4 Le pourcentage de doses oubliées le week-end ( $N_{DW}$ ) et en semaine ( $N_{Dsem}$ )

Ce paramètre renseigne sur l'observance du patient en fin de semaine et en semaine. Il est exprimé comme suit :

$$N_{DW} = \frac{\text{Nombre de doses oubliées le week-end}}{\text{Nombre total de doses prescrites}} \quad (\text{I.7})$$

$$N_{Dsem} = \frac{\text{Nombre de doses oubliées en semaine}}{\text{Nombre total de doses prescrites}} \quad (\text{I.8})$$

#### 1.1.8.5 Le pourcentage de jours avec des doses correctes de médicaments ( $N_{DC}$ )

Ce paramètre est difficile à estimer avec la plupart des instruments de mesure utilisés. Seul le moniteur électronique est capable d'estimer un tel paramètre. Il renseigne partiellement sur le profil de prise du médicament. Il permet, pour un même pourcentage de doses ingérées, de séparer les patients qui oublient et qui rattrapent ces périodes d'oublis par des prises rapprochées, et les patients qui commettent très peu d'oublis. Il est exprimé comme suit :

$$N_{DC} = \frac{\text{Nombre de doses prises selon la prescription}}{\text{Nombre total de doses}} \quad (\text{I.9})$$

### 1.1.8.6 La moyenne des écarts entre deux prises consécutives

C'est un paramètre très important qui renseigne sur la variabilité de prise du médicament d'un patient. Son estimation nécessite des instruments de mesure plus élaborés tels que les moniteurs électroniques. Il est exprimé comme suit :

$$Int_{t_i \rightarrow t_{i+1}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N-1} X_e(i) \quad (\text{I.10})$$

où  $X_e$  est le vecteur contenant l'ensemble des écarts.

Une variante de cette variable est la distance cubique, variable statistique (troisième moment) qui ajuste la mesure de la distance entre le temps où le patient prend réellement son médicament et le temps de prise recommandé. Elle semble mieux estimer la relation observance-réponse [9]. Ceci s'expliquerait par le fait que cette approche traduit mieux le profil de la prise de doses qui détermine la qualité de la fluctuation pharmacocinétique.

### **1.1.8.7 Les paramètres issus des concentrations biologiques**

Les paramètres issus des concentrations biologiques sont obtenus directement par prélèvement sanguin (ex. les concentrations résiduelles). La proportion de temps passé avec une concentration plasmatique du médicament en dessous de la concentration efficace 50% peut également être estimée [9].

Comme mentionné plus haut, ces différentes variables estimées sont utilisées soit pour évaluer et classer les patients en “bons” ou “mauvais observants”, soit pour servir de paramètres d’entrée dans les modèles PK/PD d’analyse de la non-observance que nous verrons plus loin dans cette partie.

De manière générale, nous notons à travers cette revue de littérature que la non-observance thérapeutique est difficile à contrôler, voire impossible à éviter eu égard à la diversité et la complexité de ces déterminants. De plus, toutes les méthodes actuelles destinées à son évaluation renferment plus ou moins des erreurs de mesure à cause de leur subjectivité. Ceci pose le problème de la fiabilité des résultats des études destinées à estimer l’impact de la non-observance sur l’issue thérapeutique à partir de certains de ces paramètres mentionnés plus haut.

Étant donné que l’utilisation des médicaments concerne à la fois la médecine humaine et vétérinaire, est-il possible de rencontrer les mêmes situations en médecine

vétérinaire ? En d'autres termes, la variabilité inter-individuelle de la prise de doses est-elle observée chez l'animal lors des traitements médicamenteux ? Ceci est effectivement le cas car de grands écarts entre les dosages homologués et les prescriptions vétérinaires sont régulièrement observées [64], mais surtout lorsque la médication se fait à travers l'alimentation.

Nous allons, dans la section suivante, aborder l'irrégularité de la prise médicamenteuse liée au comportement alimentaire des animaux, avec le parallèle potentiel du phénomène d'observance chez l'humain.

## **1.2 Le comportement alimentaire de groupe d'animaux : cas des porcs**

### **1.2.1 Généralités**

La recherche de nouveaux médicaments pour traiter les maladies infectieuses est devenue très complexe puisqu'il nous faut encore découvrir de nouvelles cibles d'action anti-infectieuses. De plus, ce processus à la fois coûteux et de longue haleine, a été relégué au second rang, loin derrière le développement de médicaments plus lucratifs destinés à la population vieillissante. Devant ce triste constat, l'on conseille l'utilisation judicieuse des antibiotiques et des antirétroviraux à la fois chez l'humain, mais également chez les animaux. En médecine vétérinaire, la thérapie médicamenteuse à travers l'alimentation est très importante surtout en phase d'engraissement des

animaux. La pénicilline, la tétracycline, la tylosine et d'autres antibiotiques sont administrés de façon routinière à la majorité des animaux d'élevage en phase d'engraissement à travers l'alimentation. Ce type de traitement permet non seulement de prévenir la propagation de la maladie dans le groupe, mais aussi de rehausser les taux de croissance. L'utilisation des antibiotiques comme promoteur de croissance nécessite une administration continue et à faible dose de l'antibiotique. Cette pratique semble contribuer à l'émergence de souches de bactéries résistantes aux antibiotiques par le biais de la sélection bactérienne [65]. Bien que rarement documentée, l'irrégularité de la prise du médicament liée au comportement alimentaire de groupe peut également être un facteur important de l'apparition de ce fléau.

En effet, la thérapie collective à travers l'aliment est une pratique très répandue en élevage et permet d'éviter les situations de stress et d'assurer un bien-être à l'animal. De plus, elle permet aux éleveurs de réduire le coût de l'élevage en abaissant le nombre d'heures de travail et le nombre du personnel. Cette pratique repose généralement sur le postulat selon lequel, ce traitement engendrerait la même réponse thérapeutique pour tous les membres du groupe. Cependant, le regroupement des animaux aboutit généralement à une réorganisation de la structure sociale, c'est-à-dire à l'établissement d'un ordre social de dominance et de soumission entre les animaux [66–69]. Cette hiérarchisation contraint chaque animal du groupe à adopter une nouvelle stra-



tégie alimentaire appelée “comportement alimentaire de groupe”. Ce comportement spontané deviendra la véritable fonction d’administration du médicament qui influencera le profil pharmacocinétique et partant l’efficacité du traitement comme c’est le cas de l’observance thérapeutique chez l’humain.

Cette sous-section sera organisée de la façon suivante. Dans un premier temps, nous exposerons à travers une revue de littérature se rapportant aux comportements alimentaires des porcs, les principaux déterminants de la variation de la prise médicamenteuse. Ensuite, nous aborderons les approches statistiques d’analyse des données du comportement alimentaire individuel.

## **1.2.2 Facteurs déterminants du comportement alimentaire de groupe**

Plusieurs facteurs favorisent les réactions antagonistes entre les porcs vivant en groupe. Hormis le transport des animaux, les principaux déterminants se résument souvent aux conditions de captivité et aux facteurs propres à l’animal.

### **1.2.2.1 Facteurs liés aux conditions de captivité**

#### **1.2.2.1.1 La luminosité dans la porcherie**

Le porc est un animal diurne, car ses activités alimentaires se produisent en particulier pendant le jour. La quantité de nourriture ingérée, le nombre de visites à la man-

geoire et la durée totale d'alimentation sont plus importants le jour que la nuit. D'une manière générale, les porcs ont deux types d'activités alimentaires dans la journée : deux périodes régulières dites de pic intercalées par des périodes inter-pics [70, 71]. Un pic alimentaire se caractérise par des compétitions entre les animaux aboutissant à des visites fréquentes à la mangeoire, des vitesses d'ingestion plus grandes et une diminution de la quantité totale de nourriture ingérée. Les débuts des périodes de pic dépendent de l'activité de l'éleveur. En général, le premier pic plus court se produit le matin vers 8 heures et dure 30 minutes environ alors que le second plus long a lieu l'après-midi et débute vers 14 heures et dure 1 heure 30 minutes.

#### **1.2.2.1.2 Effet de compétition : synchronisation et hiérarchie**

Les porcs gardés en groupe ou seuls, mais avec un contact visuel entre eux synchronisent leur activité alimentaire [70–75]. Pour les porcs vivant en groupe, ce phénomène s'accompagne généralement de compétition lorsque le nombre de mangeoires dans le parc est limité ou encore la dimension de la mangeoire est réduite. Dans ce cas, l'ordre de passage à la mangeoire sera déterminé par le rang hiérarchique établi dans le groupe. Dans la plupart des études effectuées sur les porcs et se rapportant au comportement alimentaire de groupe, il ressort que les porcs de rang supérieur ont des fréquences de visite à la mangeoire plus élevées alors que les porcs de rang in-

férier ou les porcs dominés sont constamment agressés et ont de ce fait une faible fréquence de visites, mais avec de longues durées et des taux de consommation élevés [71, 72, 74, 76–80].

### 1.2.2.1.3 La dimension du parc ou l'espace alloué à chaque porc ( $SPA$ )

L'espace alloué à chaque porc est généralement calculé en fonction du poids corporel. Il existe une valeur critique dite  $SPA_{crit}$  en dessous de laquelle la performance animale chute de façon importante [81]. En présence d'une telle situation, le taux d'ingestion des aliments de l'animal diminue et s'accompagne d'une diminution de la croissance [82, 83]. Par contre au-delà de cette valeur seuil, le  $SPA$  n'a aucun effet sur le rendement alimentaire du porc. À partir du  $SPA$  on calcule le gain relatif en poids ( $R_{SPA}$ ) exprimé comme la différence entre le poids de l'animal sous stress et celui qu'il aurait eu avec un  $SPA$  supérieur à  $SPA_{crit}$ . Les valeurs de  $SPA$  et  $R_{SPA}$  sont calculées selon l'équation de Wellock et al. de la façon suivante [81, 84] :

$$SPA = \frac{\text{Area}}{BW^{0.67}} \quad (\text{I.11})$$

$$R_{SPA} = b_1 + g_1 \times f(SPA) \quad (\text{I.12})$$

où SPA est exprimé en  $m^2$  ;  $b_1$  et  $g_1$  sont des facteurs directement liés à la génétique de l'animal (voir tableau I.2),  $BW$  est le poids corporel et  $f$  est une fonction de l'espace.

$SPA_{crit}$  minimale accepté pour un animal est de  $0.039 m^2/BW^{0.67}$  [81, 84]

#### 1.2.2.1.4 La taille du groupe

Une modification dans le sens de la décroissance de la performance des porcs est observée avec la taille du groupe [81, 83–85]. En effet, l'augmentation du nombre d'animaux dans le parc entraîne un allongement du temps d'occupation de la mangeoire et une forte exacerbation de l'agressivité entre les animaux [78, 86, 87]. On observe également un changement du profil de consommation diurne avec une atténuation du pic d'activité. Cependant, les animaux augmentent leur taux d'ingestion et la quantité d'aliments ingérés par visite [71]. De manière générale, en maintenant l'espace alloué à chaque animal dans les proportions acceptables (au dessus de la valeur critique), le nombre d'animaux semble ne pas avoir d'effet sur la quantité totale d'aliments ingérés quotidiennement [68, 70, 73, 74, 88].

L'effet de la taille du groupe est déterminé à partir du gain de poids relatif calculé et son équation est exprimée de la façon suivante [81, 84] :

$$R_N = b_2 - g_2 \times \ln(N) \quad (\text{I.13})$$

où  $R_N$  est exprimé comme la différence entre le poids de l'animal sous stress et celui que l'animal aurait eu s'il est logé seul,  $b_2$  est une constante et  $g_2$  un facteur lié à la génétique (voir tableau I.2).

#### **1.2.2.1.5 La température dans le parc**

La température de la porcherie a une grande influence sur la performance alimentaire des animaux. À une forte température ou à des températures variables, les animaux consomment moins de nourriture quotidiennement qu'à une température optimale ou stable [69, 73, 89]. En effet, l'augmentation de la température dans le parc entraîne une diminution du temps de visite à la mangeoire ainsi que de la taille et de la durée des repas. Une variation de la température entraîne un déplacement de l'activité alimentaire vers les périodes les plus fraîches de la journée, notamment la nuit, entraînant une augmentation nocturne de la quantité de nourriture consommée .

#### **1.2.2.1.6 L'effet du mélange ou l'effet de groupe**

De manière générale, les porcs sont mis ensemble dans le but de créer des parcs d'animaux de poids comparables. Dans d'autres cas, le mélange est fait pour créer des

parcs de poids différents ou des parcs d'animaux de même trait de comportement [81]. L'effet du mélange est transitoire et disparaît au fur et à mesure qu'on avance dans le temps [67, 71]. Toutefois, la compétition demeure entre les animaux pour l'acquisition de l'aliment. Cette interaction sociale réduit la performance individuelle des porcs comparée à un porc logé seul. L'influence du mélange est décrite mathématiquement comme suit [81] :

$$R_{mix} = b_3 - (g_4 \times B_W) - [(g_5 \times B_W) \times \ln(t)] \quad (\text{I.14})$$

où  $R_{mix}$  est la performance du porc en terme de gain de poids,  $b_3$  est une constante,  $g_4$  et  $g_5$  sont des facteurs liés à la génétique de l'animal et  $t$  est le temps depuis le mélange (exprimé en jour).

Pour faire face à tous ces contraintes environnementales l'animal doit compter sur ses caractéristiques propres qui sont l'âge, le sexe et sa composition génétique, etc.

#### 1.2.2.1.7 Composantes génétiques

Il existe une différence génétique entre les porcs dans leur capacité à surmonter le stress social [81, 84, 90]. Cette différence génétique a été exprimée par Wellock et al. [84] à l'aide d'un paramètre  $EX$  qui ajuste à la fois l'intensité d'un déterminant de stress et son impact sur la décroissance de la performance ainsi que l'énergie dépensée

par un animal. Une augmentation de  $EX$  représente une diminution de la capacité de l'animal à surmonter et à modifier l'effet d'un déterminant. Tous les facteurs influençant la prise alimentaire et affectés par la génétique sont liés à  $EX$  par des facteurs d'échelle représentés dans le tableau I.2.

Déterminants du stress	Valeurs des facteurs génétiques				
	$b_1$	$g_1$	$g_2$	$g_4$	$g_5$
Espace alloué	$0.8+0.04EX$	$0.5+0.1EX$			
Taille du groupe			$0.5 +0.1EX$		
Effet du mélange				$0.8 +0.04EX$	$1.03-0.06EX$

Tableau I.2 – Facteurs d'échelle pour les paramètres appropriés expliquant la variabilité des animaux à surmonter l'effet de stress. Tiré de Wellock et al. [84].

#### 1.2.2.1.8 L'âge de l'animal

Les caractéristiques alimentaires du porc changent au cours des différentes phases de production. La consommation nocturne passe de 32,5% chez un porc pesant entre 32 et 64 kg à 27,5% chez un porc de 89 kg. La vitesse d'ingestion, l'intervalle de temps inter-repas, la consommation quotidienne de nourriture par visite et par repas augmentent avec l'âge. Cependant, la durée totale de consommation, le pourcentage d'occupation de la mangeoire ainsi que le temps d'attente diminuent avec la croissance de l'animal [89]. Des études mentionnent néanmoins que la consommation quotidienne

de nourriture pondérée au poids vif de l'animal est inversement proportionnelle à l'âge de l'animal [70, 88].

L'impact de tous ces facteurs sera quantifié en terme de quantité de nourriture consommée, de nombre de visites à la mangeoire, de la durée de visite, etc. Ainsi, comparativement à l'observance thérapeutique chez l'humain, il peut y avoir des variations intra- et inter-individuelles dans la consommation d'aliment et partant dans la prise médicamenteuse chez l'animal. Par exemple, deux animaux ayant une consommation quotidienne de nourriture similaire peuvent effectuer un nombre de visites et des intervalles inter-repas très différents dépendamment de la génétique.

Nous allons voir comment obtenir ces données du comportement alimentaire de façon individuelle puis les utilisées pour analyser les profils de la prise médicamenteuse chez les porcs.

### **1.2.3 Évaluation et analyse des données du comportement alimentaire des porcs**

#### **1.2.3.1 Mesure de la consommation alimentaire individuelle du porc**

La mesure de la consommation alimentaire individuelle des porcs se fait à l'aide des distributeurs automatiques d'aliment souvent désignés sous le terme anglais de "CFIR (*Computerized Food Intake Recording*) systems". Il en existe plusieurs types dont le plus utilisé est le système IVOG (*Individual VOLuntary food intake recording*



*in Group Housing*) fabriqué en Hollande. Tous ces appareils sont équipés d'une auge pouvant contenir jusqu'à 1,6 kg d'aliments et d'un volet d'accès permettant de détecter le début et la fin de la visite alimentaire. Le volet est muni d'une antenne pouvant lire le numéro d'identification fixé à l'oreille de l'animal dans un rayon de 35 cm. Après chaque visite, le numéro de l'animal, l'heure de début et de fin de visite et la quantité d'aliments consommée sont enregistrés [91].

### **1.2.3.2 Analyse statistique des données de la consommation alimentaire individuelle du porc**

L'accessibilité des données obtenues à l'aide des distributeurs automatiques d'aliments a rendu possible l'intégration de la prise alimentaire dans une approche de modélisation statistique. En effet, les informations individuelles de la prise alimentaire déterminées en temps réel par les CFIR indiquent que le rythme de consommation de l'aliment par un animal est un processus structuré et donc peut suivre une certaine distribution. Ainsi, plusieurs distributions statistiques ont été utilisées pour analyser la prise alimentaire des animaux. Elles reposent essentiellement toutes sur l'analyse des intervalles de temps entre les visites consécutives à la mangeoire [92–95].

Ces fonctions de distribution ont leur utilité dans les modèles stochastiques pharmacocinétique et pharmacodynamique qui intègrent l'irrégularité de la prise médica-

menteuse à travers l'alimentation [96].

### 1.2.3.2.1 Distributions exponentielles

Cette approche est fondée sur l'hypothèse nulle selon laquelle les prises alimentaires des animaux suivent un modèle aléatoire et les données peuvent alors être décrites par une fonction exponentielle dont les paramètres peuvent être estimés par une transformation logarithmique des valeurs des intervalles inter-repas [94]. En d'autres termes, les fréquences cumulées des intervalles entre les prises consécutives sont décrites à l'aide d'une fonction exponentielle négative. La forme générale de cette fonction de distribution est la suivante :

$$Y_t = N_f \exp(-\lambda_f t) + N_s \exp(\lambda_s t) \quad (\text{I.15})$$

où  $Y_t$  est la fréquence des intervalles de temps entre deux visites à la mangeoire ayant lieu en un temps inférieur à  $t$  (temps nominal) ;  $N_f$  et  $N_s$  correspondent aux nombre total d'intervalles entre deux visites pour les processus rapides et lents, respectivement ;  $\lambda_f$  et  $\lambda_s$  sont les paramètres propres aux deux processus, respectivement.

En général, deux événements alimentaires se produisent, l'un représentant les intervalles intra-repas avec des intervalles de prise alimentaire très courts et l'autre représentant les intervalles très longs de prise inter-repas (voir figure I.2). La figure I.2

indique que la probabilité d’obtenir des intervalles courts entre deux repas est plus élevée que celle des intervalles longs. En d’autres mots, tout ce passe comme si l’animal prenait ses repas à des périodes très rapprochées et rarement à des intervalles longs. Cette courbe dite courbe de survie permet également d’estimer un “critère de repas”, c’est-à-dire le temps critique qui différencie les intervalles intra-repas et inter-repas.

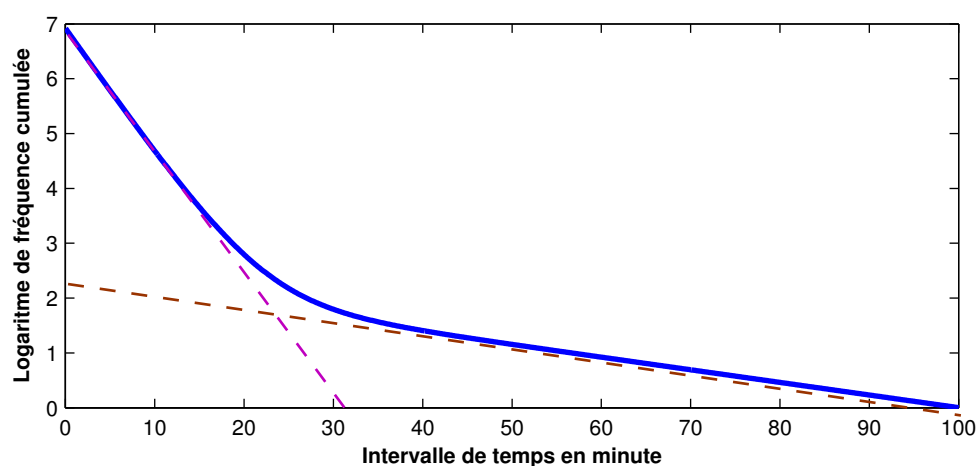


Figure I.2 – Courbe de survie basée sur le logarithme de de la fréquence cumulée des intervalles de prise alimentaire. Adaptée de Slater & Lester [94].

L’inconvénient de ces modèles est que la fonction exponentielle négative implique qu’il y’a une abondance d’intervalles courts et une diminution progressive dans le temps des fréquences intervalles longs (intervalles inter-repas) (voir figure I.2). Un autre inconvénient est lié à la constance de la probabilité de prise alimentaire. Ceci

contraste avec l'idée biologique de satiété qui est définie par LeMagnen comme un état passif de non-faim [97]. La fin d'un repas est le début de la satiété, ce qui implique une faible probabilité d'initier un nouveau repas juste après la fin d'un autre. En d'autres termes, la probabilité qu'un animal initie un repas augmentera avec le temps depuis le dernier repas [93]. Ce principe assume qu'il aura très peu de courts intervalles et également très peu de longs intervalles de prise d'aliments. Pour pallier ces inconvénients, d'autres méthodes d'analyse intégrant mieux le contexte biologique seront proposées.

#### **1.2.3.2.2 Distributions log-normale**

Des auteurs pensent que l'intervalle entre deux prises successives d'aliments ou l'intervalle de temps entre deux visites successives dans la mangeoire suit deux distributions log-normales [92, 95, 98, 99]. Chacune des distributions décrivant l'un des deux types d'intervalle entre les repas ou les visites (intervalles intra-repas et inter-repas). Bien que ces modèles soient développés après le rejet de l'idée que les repas sont initiés de manière aléatoire, ils contrastent aussi avec le concept de satiété. En effet, la forme symétrique de la distribution Gaussienne (après retour aux valeurs de départ) fait que ces modèles prédisent une augmentation de la probabilité d'initier un repas suivie d'une diminution de cette probabilité dans le temps depuis le dernier

repas.

### 1.2.3.2.3 Distributions de Weibull

Dans le but d'avoir une distribution qui ajuste de façon acceptable les fréquences des intervalles de prise, mais surtout qui traduit également mieux le principe de satiété, certains auteurs suggèrent l'utilisation de la distribution de Weibull qui est un modèle de temps de défaillance de plus en plus utilisé pour décrire des distributions de fréquence non symétriques. Le temps de défaillance d'un produit, ou d'un individu, est le temps écoulé jusqu'à ce qu'un événement donné soit arrivé au produit ou à l'individu. Ce modèle a trouvé des applications dans l'analyse du comportement alimentaire. Initialement, Simpson et al. ont utilisé le modèle de Weibull pour examiner la tendance des criquets à initier un repas [93]. Plus récemment, Davis et al. l'ont utilisé pour décrire le comportement de léchage de rats [100]. Dürr et al. ont décrit la vie du troupeau de vaches Holstein à l'aide de ce modèle [101]. Mais c'est Yeates et al. qui ont utilisé pour la première fois ce modèle chez le porc pour décrire son comportement alimentaire [102]. La combinaison de cette fonction avec la distribution log-normal décrit bien la fréquence des intervalles de temps intra-repas.

De façon générale, l'irrégularité de la prise du médicament qu'elle soit chez l'humain ou chez l'animal est une variable complexe, dynamique et multifactorielle. L'éva-

luation de l'impact de cette fonction d'administration du médicament sur l'issue thérapeutique nécessite des méthodes globales et dynamiques. Il s'agira donc de quantifier la prise du médicament et de la relier à des variables dynamiques telles que la concentration sanguine. Cette relation complexe est difficilement estimée par les méthodes expérimentales directes. Alternativement, les approches mathématiques indirectes fondées sur des modèles pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont utilisées pour faciliter l'analyse et l'évaluation de l'impact de l'observance sur la réponse thérapeutique [1, 7, 9, 103, 104].

Dans la section suivante, nous décrirons de façon générale les différents modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques rencontrés dans la littérature, puis nous passerons en revue comment ces modèles ont été utilisés dans les études d'irrégularité de prise médicamenteuse.

### **1.3 Généralité sur les modèles pharmacocinétique et pharmacodynamique**

#### **1.3.1 La pharmacocinétique**

##### **1.3.1.1 Définition**

La pharmacocinétique est une discipline qui étudie l'évolution temporelle de la concentration du médicament dans différents espaces du corps tels que le plasma, le

sang, l'urine, les tissus et tout autre compartiment physiologique. En outre, elle étudie la relation entre la concentration et l'évolution temporelle de l'action du médicament telle que le début, l'intensité, et la durée de l'action [105]. Elle permet ainsi de décrire les événements que subit le médicament depuis sa libération à partir d'une forme galénique jusqu'à sa mise à disposition au site d'action et à son élimination sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. Cette discipline s'intéresse donc à l'action de l'organisme sur le médicament en caractérisant le devenir du médicament en termes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination. La pharmacocinétique peut être caractérisée selon différentes méthodes de calcul. Ces méthodes peuvent être fondées sur la construction des modèles compartimentaux décrivant le corps humain comme des compartiments dans lesquels le médicament se répartit le plus souvent de façon homogène ou basées sur des modèles non compartimentaux.

### **1.3.1.2 Le modèle non-compartimental**

L'approche non-compartimentale dans l'analyse des données pharmacocinétiques est fondée sur la théorie des moments statistiques. En effet, on utilise les moments statistiques de la variable concentration en considérant le profil concentration-temps comme une variable aléatoire ayant une distribution statistique [106]. La dose interne d'exposition du patient à un xénobiotique est estimée par le moment statistique d'ordre

0 et est équivalente à l'aire sous la courbe ( $ASC_{inf}$ ). Elle est décrite mathématiquement comme l'intégrale de la concentration. À partir de la courbe de concentrations en fonction du temps on peut également estimer l'aire sous la courbe du premier moment statistique ( $ASMC_{inf}$ ) qui est également décrite comme l'intégrale du produit du temps et de la concentration échantillonnée à ce temps. Le temps moyen de résidence (*mean residence time, MRT*) du xénobiotique dans l'organisme, qui correspond au deuxième moment, peut également être estimé. Ce temps résulte directement des phénomènes d'absorption, de distribution, du métabolisme et d'élimination du xénobiotique. Il est estimé à partir du rapport entre l' $ASC_{inf}$  et  $ASMC_{inf}$ . Dans la pratique, l' $ASC_{inf}$  et l' $ASMC_{inf}$  sont déterminées de façon numérique en utilisant la méthode des trapèzes (voir figure I.3 et les équations I.16 et I.17). L' $ASC_{inf}$  est calculée de la façon suivante :

$$ASC = \int_0^{\infty} C(t)dt = \sum \frac{C_n + C_{n+1}}{2} \Delta t + \frac{C_{fin}}{K_e} \quad (I.16)$$

et le moment d'ordre 1 ou l' $ASMC_{inf}$  est calculé de façon suivante :

$$ASMC = \int_0^{\infty} tC(t)dt = \sum \frac{t_n C_n + t_{n+1} C_{n+1}}{2} \Delta t + \frac{C_{fin}}{K_e^2} + \frac{t_{fin} C_{fin}}{K_e} \quad (I.17)$$

où  $C_{fin}$  est la concentration correspondante au dernier point de la courbe de concentrations,  $K_e$  est la constante de la vitesse terminale d'élimination et  $\frac{C_{fin}}{K_e}$  est la fraction



qui permet d'extrapolation à l'infini  $ASC$  ou  $ASMC$ . Le deuxième moment ou le temps moyen de résidence est calculé comme suit :

$$MRT = \frac{ASMC}{ASC} \quad (I.18)$$

À partir de  $ASC$  et  $MRT$ , il est possible d'estimer un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques sans que l'on ait besoin de connaître le modèle pharmacocinétique.

La clairance globale ( $CL$  exprimée en  $L/h$  ou  $L/h/kg$ ) est la capacité d'un organisme à épurer un certain volume de sang par unité de temps. Elle est exprimée de la façon suivante :

$$CL = \frac{D_0}{ASC_{inf}} \quad (I.19)$$

où  $D_0$  est la dose du médicament. Dans le cas d'une administration extravasculaire, si le facteur de biodisponibilité  $F$  n'est pas connu, on aura :

$$CL/F = \frac{D_0}{ASC_{inf}} \quad (I.20)$$

Le volume de distribution à l'équilibre  $V_{ss}$  qui est un volume virtuel dans lequel le médicament est distribué peut être calculé comme suit :

$$V_{SS} = CL \times MRT \quad (I.21)$$

Dans le cas d'une administration extravasculaire, si le facteur de biodisponibilité n'est pas connu, on aura :

$$V_{darea/F} = \frac{D_0}{ASC_{inf}} \times 1/K_e \quad (I.22)$$

La concentration maximale ( $C_{max}$ ) et le temps correspondant ( $T_{max}$ ) sont aussi des paramètres importants à déterminer, généralement par observation visuelle du profil de concentrations.

#### **1.3.1.2.1 Avantages et limites du modèle non compartimental**

L'approche non-compartimentale permet d'extraire rapidement et simplement les paramètres PK du xénobiotique à partir du seul profil de concentrations plasmatiques. De ce fait, la fiabilité de ces paramètres repose sur l'estimation adéquate de l' $ASC_{inf}$ . Cette procédure est essentiellement utilisée en pharmacocinétique préclinique et clinique de phase I qui implique des populations homogènes. En effet, elle ignore les variabilités interindividuelles et considère identiques sur le plan PK tous les patients

ayant la même *ASC*. Elle n'est pas applicable aux administrations répétées. De plus, elle ne permet pas de prédire l'évolution temporelle de la concentration et de l'effet du médicament. Ces limites rendent cette approche peu utilisable dans les études destinées à évaluer la variabilité interindividuelle telle que la non-observance thérapeutique.

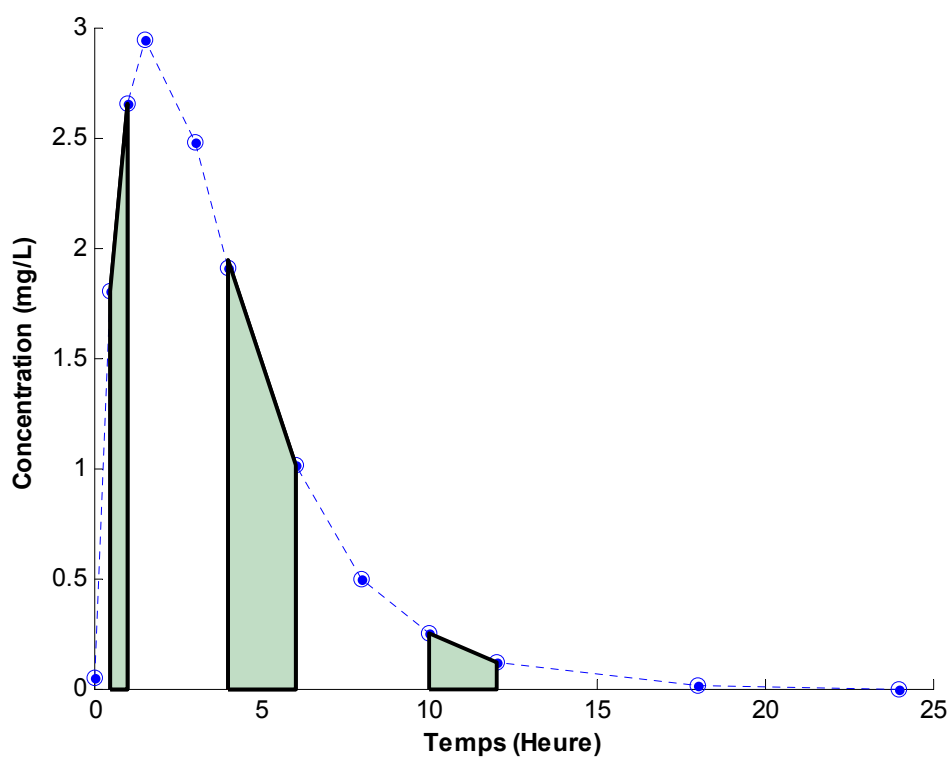


Figure I.3 – Exemple de courbe de concentrations plasmatiques et détermination de la surface sous la courbe selon la méthode des trapèzes.

### 1.3.1.3 Modèles compartimentaux

L'approche compartimentale pour l'analyse des données pharmacocinétiques propose de décrire l'évolution temporelle du médicament à l'aide d'équations différentielles [106]. Deux types de modèles compartimentaux sont couramment utilisés ; (1)

les modèles qui décrivent le phénomène observé dans sa globalité sans tenir compte du mécanisme dont il résulte, on parle de modèle phénoménologique ou modèle compartimental classique et (2) les modèles dits mécanistiques qui expliquent le mécanisme dont les données observées sont issues, on parle de modèle pharmacocinétique à base physiologique. Tous ces modèles permettent de faire de la simulation et des prévisions de posologie et d'assurer ainsi le contrôle et le suivi d'un régime thérapeutique. Ils peuvent décrire les observations et caractériser les paramètres d'un médicament sur une base individuelle ou populationnelle selon une distribution dans un espace statistique.

#### **1.3.1.3.1 Modèles pharmacocinétiques à base physiologique**

Le modèle modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PCBP) est un modèle mathématique, semi-mécanistique et numérique (résolution analytique très complexe). Il prend en compte les interactions pouvant exister entre les paramètres physiologiques et biochimiques relatifs à l'organisme (débit sanguin, volume des tissus) et à la substance (coefficient de partage tissu sang) pour décrire tous les processus pharmacocinétiques/toxicocinétiques d'un xénobiotique [107–109]. Ces modèles sont dits semi-mécanistiques parce que les mécanismes ne sont pas décrits dans les détails, mais l'analyse vise à intégrer les principales caractéristiques physiologiques du

système considéré pour en décrire les phénomènes observés. Ces modèles ne sont pas construits à partir des concentrations du xénobiotique. Les seules données nécessaires sont les paramètres physiologiques et biochimiques de l'individu ainsi que les propriétés physico-chimiques de la substance, ce qui est un gros avantage. Effet, ces modèles évitent les prélèvements sanguins. La représentation conceptuelle de ces modèles constitue la phase d'identification des organes responsables de la cinétique [109]. Par conséquent, elle demande une bonne connaissance de la physiologie et de l'anatomie de l'organisme, ainsi que des voies d'exposition et d'élimination [109]. Le corps humain est représenté par ces modèles comme une série de compartiments représentant des organes ou des groupes d'organes interconnectés par le réseau sanguin (c-à-d, branche artérielle et branche veineuse). Les regroupements se font sur la base des caractéristiques anatomiques et physiologiques des tissus, ainsi que sur les caractéristiques physico-chimiques, biochimiques et toxicologiques de la substance chimique [109]. Pour la plupart des substances chimiques d'intérêt, les organes suivants ont été identifiés pour développer le modèle PCBP :

- l'organe cible ;
- les voies d'absorption (poumon, appareil digestif, peau) ;
- les tissus où il y a évidence de distribution, métabolisme et/ou d'élimination (foie, poumon, rein) ;
- les tissus où le débit sanguin, le volume ou la composition peut mener à une

accumulation de la substance (tissus adipeux, tissus richement perfusés, tissus faiblement perfusés.

La figure I.4 est une représentation conceptuelle d'un modèle PCBP

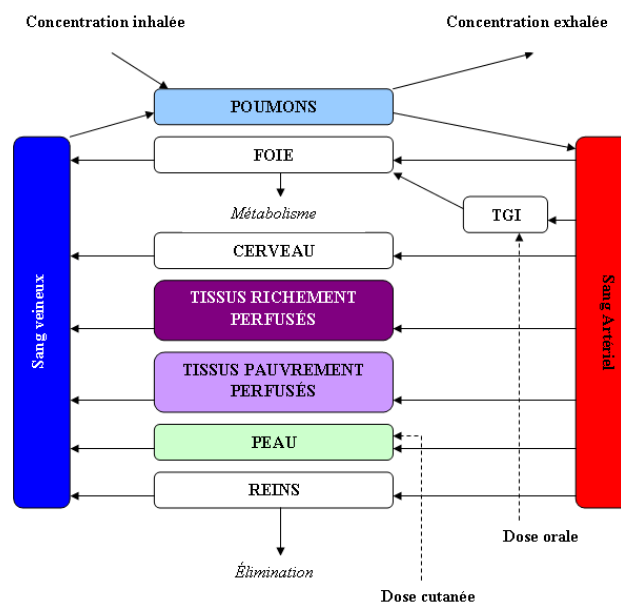


Figure I.4 – Représentation conceptuelle d'un modèle PCBP. TGI correspond au tractus gastro-intestinal.

Une fois conceptualisé, chaque compartiment est caractérisé par des équations différentielles de bilan de masse, qui représentent le taux de changement de la quantité d'un produit dans le compartiment en fonction du temps.

La quantité  $A_i$  de xénobiotique dans un compartiment s'écrit comme suit :

$$A(t_i) = A(t_{i-1}) + \frac{dA(t_{i-1})}{dt} \times \Delta t \quad (\text{I.23})$$

où  $\Delta t = t_i - t_{i-1}$  (c.-à-d., incrément de temps),  $A(t_1)$  est la quantité du médicament dans le compartiment  $i$  au temps  $t$ .

Toutes les équations sont écrites dans un langage propre à un logiciel de simulation, (i.e. ACSL, Scop, CSSL IV, SIMNON, ADSIM et STELLA), à des logiciels de programmation (c.-à-d., Fortran ou Matlab) ou dans un tableur (p. ex., Excel©, ) [110]. Lors de la simulation, ces équations différentielles sont résolues par des méthodes numériques qui utilisent des algorithmes appropriés (i.e. Gear, Runge-Kutta, Euler).

#### **1.3.1.3.1.1 Utilisation et limite du modèle PCBP**

L'utilisation des modèles PCBP permet :

- d'établir une relation entre la dose potentielle d'exposition et la dose interne (c.-à-d., dose tissulaire ou sanguine) [107, 111]. Il suffit pour cela de connaître la dose à laquelle l'individu est exposé et d'introduire cette quantité dans le modèle pour avoir une concentration interne du xénobiotique [112] ;
- d'estimer des doses tissulaires d'un organisme exposé à des substances chimiques. Il est possible de simuler le profil de concentrations de la substance dans l'organe cible en fonction du temps si les paramètres physiologiques (volume de l'organe, débit sanguin et le métabolisme) de l'organe sont bien connus ;



- de faire des extrapolations (c.-à-d., extrapolations entre les scénarios d'exposition, entre les voies d'absorption, de hautes à faibles doses et entre les espèces) à cause de leur caractère semi-mécanistique basé sur l'anatomie, la physiologie et la biochimie de l'organisme ainsi que sur les propriétés physico-chimiques du xénobiotique [109]. Pour effectuer ces extrapolations, il suffit de modifier les paramètres spécifiques à l'espèce ou au scénario d'exposition. Cette approche est souvent utilisée pour prédire la pharmacocinétique chez l'humain à partir de données précliniques (données recueillies chez l'animal) [113].
- d'estimer les paramètres pharmacocinétiques d'un xénobiotique (clairance, fixation protéique,  $V_{max}$  et  $K_m$ ). Pour cela, il suffit de connaître tous les autres paramètres et de faire un ajustement du profil de concentrations simulées au profil observé.

Les modèles PCBP sont relativement complexes à construire, car ils requièrent un grand nombre de paramètres difficiles à obtenir et estimer surtout chez l'humain.

Par contre, ces modèles peuvent être d'une grande utilité dans les études de la non-observance. En effet, ils traduisent de façon directe la relation entre l'histoire de la prise du médicament et l'efficacité du traitement à travers le profil de concentrations du xénobiotique au site d'action.

#### **1.3.1.3.2 Modèle compartimental classique ou modèle phénoménologique**

L'analyse pharmacocinétique peut être réalisée en construisant des modèles qui considèrent le corps humain comme des compartiments dans lesquels le médicament se répartit de façon homogène. Ces compartiments, qui sont des espaces sans réalité physiologique ou anatomique, peuvent représenter un, deux ou plusieurs organes ou système de tissus (généralement deux ou trois). Le flux entre les compartiments constitue la cinétique du médicament. La vitesse d'échange entre ces compartiments peut être linéaire, d'ordre 1 ou non linéaire, selon un processus saturable. Le compartiment où se produit l'élimination du médicament est le plus souvent appelé compartiment central et les autres compartiments sont dits périphériques. Quelques modèles considèrent une élimination périphérique, mais ils sont très rarement utilisés à cause de l'accessibilité difficile aux données expérimentales [114]. Le compartiment central représente en général le sang et les organes hautement perfusés tels que le foie, le rein, etc. Les compartiments périphériques quant à eux correspondent aux tissus faiblement perfusés tels que les tissus adipeux, les muscles et la peau. Les modèles les plus utilisés sont les systèmes mamillaires ouverts avec une entrée et une sortie régies par un processus linéaire d'ordre 1.

La figure I.5 illustre un exemple de modèle phénoménologique. Les équations différentielles qui caractérisent ce type de modèle reposent sur un bilan de matière autour de chaque compartiment. Ces systèmes d'équations différentielles ordinaires

se présentent sous les formes suivantes :

$$\frac{dA_{GI}}{dt} = -Input \quad (I.24)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = -Input + K_{21}A_2 - (K_{10} + K_{12})A_1 \quad (I.25)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = K_{12}A_1 - K_{21}A_2 \quad (I.26)$$

où  $A_{GI}$  est la quantité de xénobiotique absorbable,  $A_1$  et  $A_2$  sont les quantités de xénobiotique dans le compartiment central et périphérique respectivement ;  $K_{12}$  et  $K_{21}$  sont les constantes de transfert entre les compartiments centraux et périphériques.  $K_{10}$  est la constante de vitesse d'élimination depuis le compartiment central et  $K_a$  est la constante de vitesse d'absorption. Dans le cas d'un bolus IV,  $\frac{dA_{GI}}{dt}$  prend une valeur nulle. Alors que dans le cas d'une administration orale, Input prend la valeur  $F \times D_0$ . Cette fonction peut également aussi prendre une forme beaucoup plus générale reflétant la prise effective du médicament [115]

Selon la complexité du système d'équations différentielles, la résolution peut se faire de façon analytique par des méthodes d'intégration de Laplace, ou numériquement en utilisant un solveur d'ODE (*ordinary differential equation*). Par exemple, l'expression de l'évolution temporelle de la concentration plasmatique  $C_p$  d'un xénobiotique administrée par voie intraveineuse (bolus) ayant la PK bi-compartimentale

est décrite par la somme de termes exponentiels suivante :

$$C_P = (ae^{\alpha t} + be^{\beta t}) + \varepsilon_j \quad (\text{I.27})$$

où le premier terme représente le processus de distribution du xénobiotique dans le compartiment périphérique, et le second exprime la phase d'élimination depuis le compartiment central. Les paramètres  $a$  et  $b$  correspondent aux concentrations plasmatiques dans le compartiment central au début des phases de distribution et d'élimination, respectivement. Les paramètres  $\alpha$  et  $\beta$  définissent les pentes de chacune des phases. Les paramètres  $a$ ,  $b$ ,  $\alpha$  et  $\beta$  sont exprimés en fonction des constantes de transfert  $K_{12}$ ,  $K_{21}$  et de la constante d'élimination  $K_{10}$  [106].

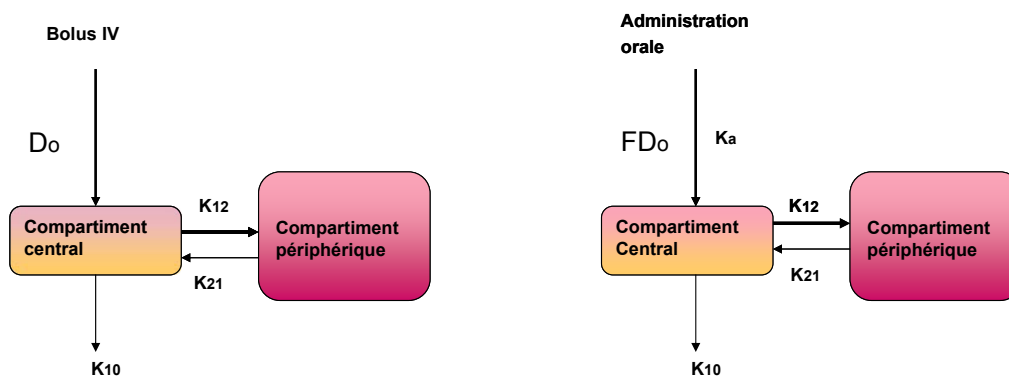


Figure I.5 – Illustration d’un modèle PK bicompartimental. À droite, un modèle avec une administration intraveineuse (IV), à gauche une administration orale.

#### 1.3.1.3.2.1 Utilisations et limites des modèles classiques

Les modèles phénoménologiques sont plus faciles à construire ce qui explique leur utilisation préférentielle dans les études PK/PD par rapport aux modèles mécanistiques. Les limites de ces modèles tiennent du postulat selon lequel les effets observés dépendent de la concentration du xénobiotique dans le liquide baignant les cellules effectrices alors que les concentrations sont généralement mesurées dans le plasma. Autrement dit, la mesure de la concentration est faite dans le plasma, alors que l’idéal serait de doser la concentration tissulaire du médicament. Un deuxième problème majeur de ces modèles, est qu’ils nécessitent au préalable plusieurs prélèvements de sang pour mieux décrire la cinétique du xénobiotique d’intérêt. Ceci n’est pas toujours évident pour des raisons d’éthique et/ou de faisabilité.

#### **1.3.1.4 L'analyse de données pharmacodynamiques (PD)**

La pharmacodynamie est l'étude de l'évolution temporelle de l'effet biologique du médicament, de la relation entre l'effet et l'exposition au médicament (dose-effet) et du mécanisme d'action du médicament. La liaison d'un médicament au niveau d'un récepteur cellulaire provoque l'initiation d'une cascade de messagers moléculaires qui va se traduire par un effet pharmacodynamique [105]. Il s'agit ici de l'effet du médicament sur l'organisme. Plusieurs modèles sont rencontrés dans la littérature pour l'analyse des données pharmacodynamiques. Ils peuvent être linéaires, log-linéaires, sigmoïdaux, logique, etc. Ils sont couramment regroupés en modèles à effet pharmacodynamique direct ou indirect.

##### **1.3.1.4.1 Modèle à effet pharmacodynamique direct**

Les modèles avec effet PD direct à partir du compartiment central reposent sur l'hypothèse que les concentrations plasmatiques dans la circulation systémique sont en équilibre avec celles au site d'action du médicament. En conséquence, ces modèles ne permettent pas la détermination du mécanisme exact ou le site d'action des médicaments. Le pic de concentration est donc simultané avec celui de l'effet. La figure I.6 illustre un exemple de relation dose-effet avec un mécanisme pharmacodynamique direct.

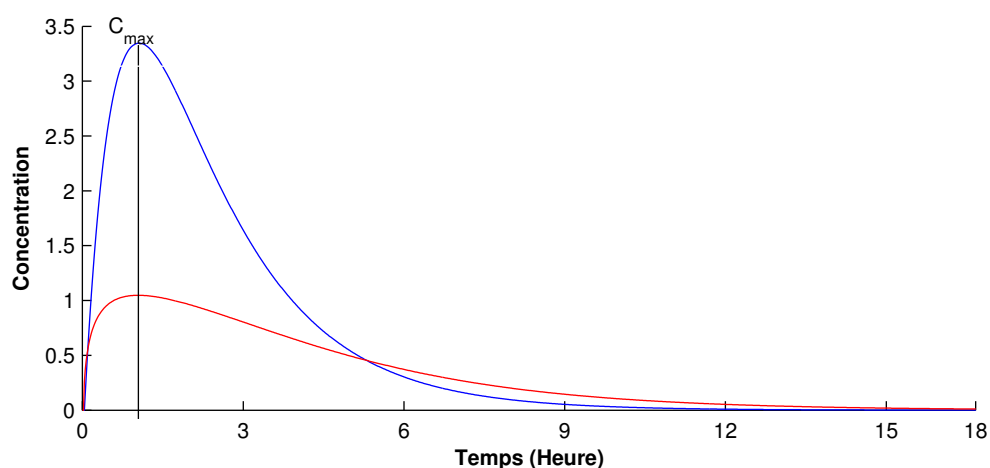


Figure I.6 – Profil pharmacocinétique et pharmacodynamique d'un médicament hypothétique à effet direct. La courbe bleue représente le profil de concentrations en fonction du temps alors que la courbe rouge représente le profil de l'effet en fonction du temps.

Plusieurs modèles ont été développés pour décrire une telle relation. Il s'agit en général des modèles à effet maximal et des modèles sans effet maximal.

#### 1.3.1.4.1.1 *Les modèles sans effet maximal*

Ces modèles ne permettent pas d'atteindre l'effet pharmacodynamique maximal ( $E_{max}$ ). Ils décrivent généralement des relations linéaires entre les concentrations et l'effet du médicament. Ces modèles incluent le modèle effet-concentration linéaire (équation I.28) et le modèle concentration-effet log-linéaire (équation I.29). Généralement, lorsque l'effet est mesuré sur un grand intervalle de concentrations, la relation entre la concentration et l'effet peut apparaître non linéaire. Il serait souhaitable dans

ce cas de transformer les concentrations en logarithme de concentration. Cette transformation permet le plus souvent d'obtenir une proportion linéaire de la courbe entière entre 20 et 80% de l'effet maximum. La fonction linéaire exprimant une relation concentration-effet est définie de la façon suivante :

$$E = E_0 + S_c \times C \quad (\text{I.28})$$

où  $S_c$  est le paramètre caractérisant la pente,  $E_0$  l'effet de base en absence du médicament et  $C$  la concentration du médicament.

Pour ce qui est de la fonction log-linéaire, elle est exprimée de la façon suit :

$$E = m \times \ln(C + C_0) \quad (\text{I.29})$$

$E_0 = m \times \ln(C_0)$  est l'effet de base en absence du médicament et  $m$  est la pente.

Les modèles de types log-linéaires deviennent inutilisables en absence d'agoniste endogène produisant l'effet  $E_0$ , car la fonction logarithmique n'accepte pas la valeur 0.



### 1.3.1.4.1.2 Les modèles pharmacodynamiques à effet maximal ( $E_{max}$ )

La liaison du médicament au récepteur est un processus saturable qui dépend du nombre de sites présents sur le récepteur. L'effet pharmacologique subséquent du médicament sera généralement décrit par un modèle à effet maximal ( $E_{max}$ ) issu de la théorie "ligand-récepteur" [105]. L'équation qui exprime cette relation saturable entre le ligand et son récepteur est exprimée de la façon suivante :

$$E = E_0 \left( 1 + \frac{E_{max} \times C^\gamma}{C^\gamma + EC_{50}} \right) \quad (I.30)$$

où  $E_0$  est l'effet basal en absence de tout médicament,  $E_{max}$  l'effet maximal du médicament,  $EC_{50}$  est la concentration qui produit la moitié de l'effet maximal,  $\gamma$  est la constante de Hill qui caractérise la sigmoïdité de la courbe dose-effet.

Le paramètre  $EC_{50}$  est une mesure de la corrélation entre la réponse pharmacologique et les concentrations plasmatiques ou tissulaires. Il correspond à la puissance de la liaison du médicament au ligand. Pour les  $EC_{50}$  faibles qui indiquent des courbes dose-réponse abruptes, de petits changements de doses engendreront des variations importantes dans l'effet du médicament [13]. Lorsque  $\gamma$  est égal à l'unité (1), on parle de modèle  $E_{max}$  ordinaire. Quelques possibilités de courbes "dose-réponse" avec des coefficients de sigmoïdité et des  $EC_{50}$  différents sont représentées dans les figures

ci-dessous.

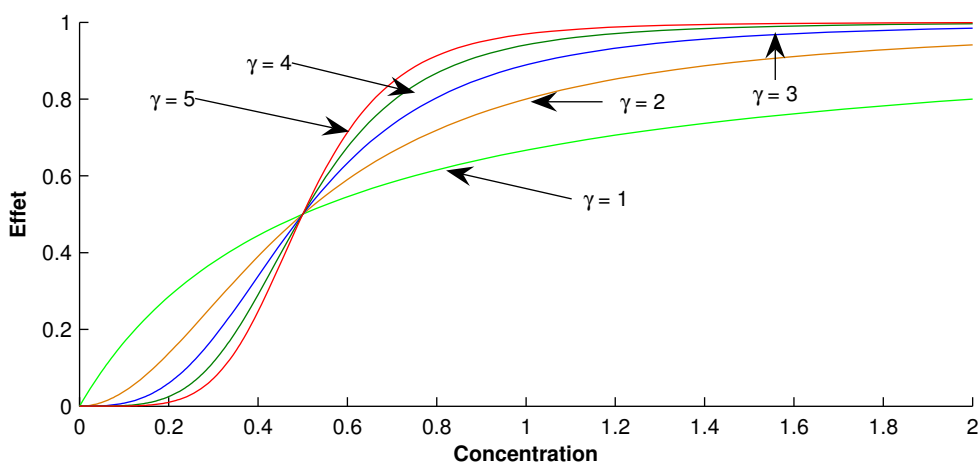


Figure I.7 – Courbes concentration-effet pour différentes valeurs de  $\gamma$  et un  $EC_{50}$  identique ( $EC_{50} = 0.5$ ).

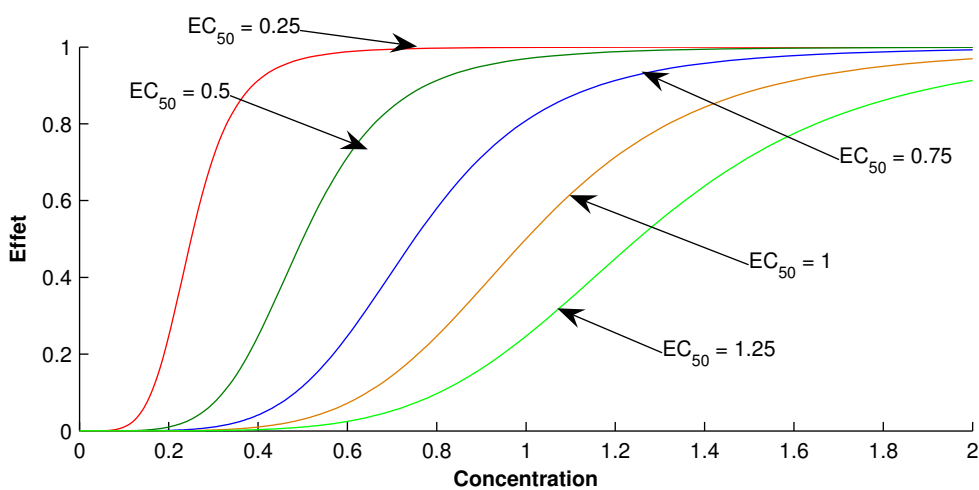


Figure I.8 – Courbes concentration-effet pour différentes valeurs de  $EC_{50}$  et un  $\gamma$  identique ( $\gamma = 5$ ).

### 1.3.1.4.2 Modèle indirect de réponse pharmacodynamique

Les modèles indirects de réponse pharmacodynamique décrivent les situations où le pic d'effet est observé avec un délai par rapport à celui des concentrations. Ces modèles analysent la relation PK/PD en fonction d'une modulation positive/négative du médicament sur la stimulation/dégradation d'un processus biologique naturel. En d'autres termes, le médicament agit comme un facteur modulant un processus biologique naturel. Contrairement aux modèles directs, le médicament n'agit pas directement sur l'effet, mais plutôt sur la cinétique de l'effet. La relation entre la concentration et l'effet (par exemple une quantité de biomarqueur) est décrite par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dR}{dt} = K_{in} - K_{out} \times R \quad (\text{I.31})$$

où  $K_{in}$  est la vitesse de synthèse de la réponse  $R$  (d'ordre 0),  $K_{out}$  est la vitesse de dégradation de la réponse (ordre 0). À l'état d'équilibre, cette relation devient :

$$\frac{dR}{dt} = 0 \quad (\text{I.32})$$

$$R = \frac{K_{in}}{K_{out}} \quad (\text{I.33})$$

La présence du médicament va entraîner une perturbation de cet état d'équilibre en inhibant ou simulant la synthèse ou la dégradation de la réponse. Quatre types de

modèles indirects ont été proposés [116] ; deux représentent les processus d'inhibition et les deux autres les processus de stimulation.

Les modèles d'inhibition sont :

$$\frac{dR}{dt} = K_{in} \times I(t) - K_{out} \times R \quad \text{inhibition de la synthèse} \quad (\text{I.34})$$

$$\frac{dR}{dt} = K_{in} - K_{out} \times I(t) \times R \quad \text{inhibition de la dégradation} \quad (\text{I.35})$$

Les modèles de stimulation sont :

$$\frac{dR}{dt} = K_{in} \times S(t) - K_{out} \times R \quad \text{stimulation de la synthèse} \quad (\text{I.36})$$

$$\frac{dR}{dt} = K_{in} - K_{out} \times S(t) \times R \quad \text{stimulation de la dégradation} \quad (\text{I.37})$$

$I$  et  $S$  sont les fonctions classiques d'inhibition et de synthèse du médicament. Elles sont représentées par les équations suivantes.

$$I(t) = 1 - \frac{C_p}{C_p + IC_{50}} \quad (\text{I.38})$$

$$S(t) = \frac{C_p}{C_p + SC_{50}} \quad (\text{I.39})$$

où  $C_p$  est la concentration du médicament,  $IC_{50}$  et  $SC_{50}$  les concentrations qui pro-

duisent 50% de l'effet maximal. Les figure I.9 et I.10 montrent l'évolution de l'effet d'un xénobiotique hypothétique en fonction du temps suivant un processus d'inhibition et de simulation, respectivement.

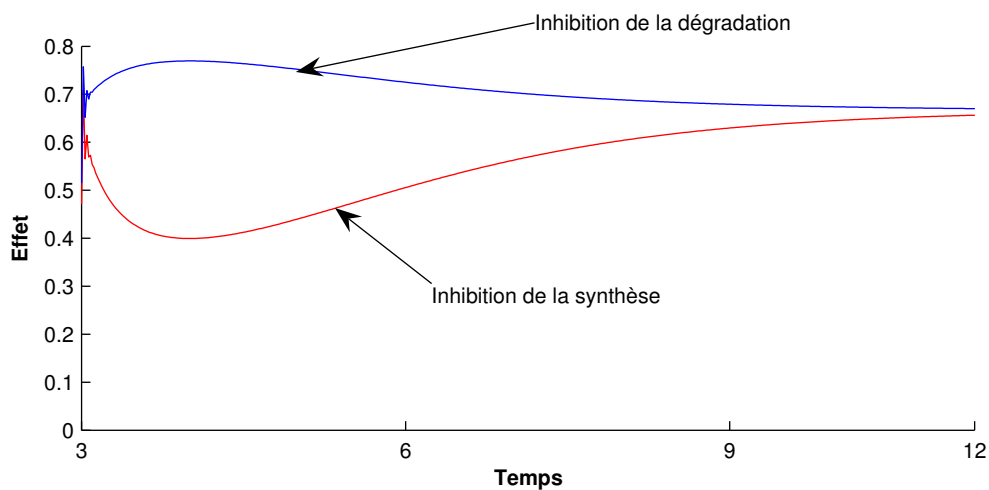


Figure I.9 – Représentation en fonction du temps du modèle indirect qui traduit l'inhibition de la synthèse ou de la dégradation.

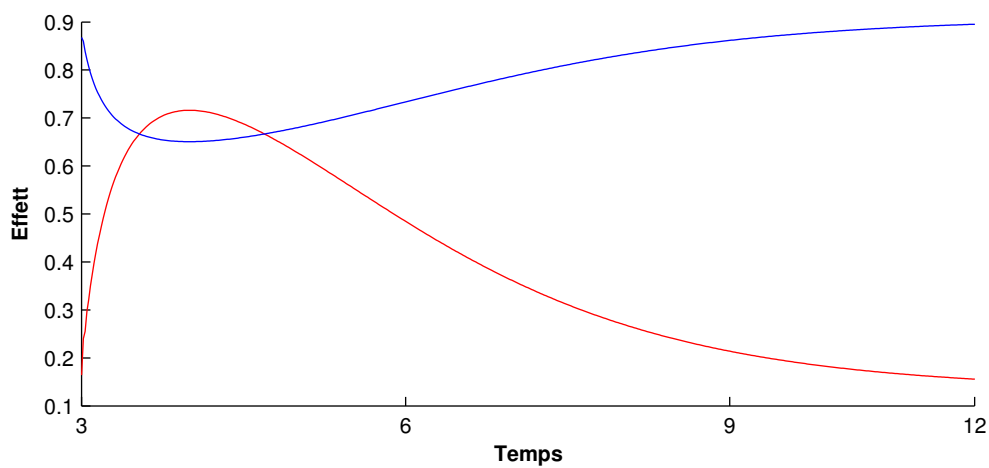


Figure I.10 – Représentation en fonction du temps du modèle indirect qui traduit la stimulation de la synthèse ou de la dégradation.

À ces modèles indirects, on associe également le modèle à compartiment-effet qui est généralement considéré comme un “link model”. Il s’agit d’ajouter un compartiment à l’effet hypothétique et de le relier au compartiment central [117]. L’effet n’a pas lieu au site de mesure de la concentration ce qui fait qu’il aura un décalage entre le pic de la concentration dans le compartiment central et celui de l’effet. Contrairement aux modèles classiques indirects, ici le médicament n’agit pas comme un déterminant de la cinétique de l’effet mais plutôt exerçant directement sur l’effet.

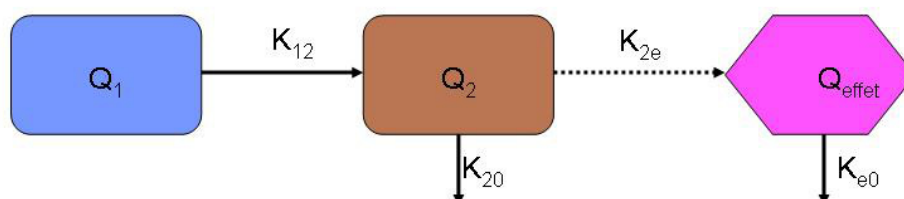


Figure I.11 – Représentation schématique d’un modèle pharmacodynamique à compartiment effet.  $Q_1$  est la quantité de médicaments qui entre dans le compartiment central  $Q_2$ ;  $Q_{effet}$  est la quantité de médicaments dans le compartiment effet;  $K_{12}$ ,  $K_{20}$ ,  $K_{2e}$  et  $K_{e0}$  sont les constantes de transfert entre les différents compartiments.

L’équation différentielle d’un modèle pharmacodynamique à compartiment-effet s’écrit comme suit :

$$\frac{dQ_{effet}}{dt} = K_{2e}Q_2 - K_{e0}Q_{effet} \quad (I.40)$$

### 1.3.2 Estimation des paramètres PK/PD

Les paramètres des modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent être estimés sur un plan individuel ou populationnel.

#### 1.3.2.1 Approches individuelles d'estimation des paramètres PK/PD

Les paramètres sont estimés pour chaque patient, indépendamment des autres sujets. De manière générale, pour les modèles compartimentaux, la fonction permettant d'estimer les paramètres d'un patient 'i' peut être écrite comme suite :

$$Y_{ij} = f(f_i, X_{ij}) + e_{ij} \quad (\text{I.41})$$

où  $Y_{ij}$  est la valeur observée ( $j^{\text{ième}}$  valeur observée du patient i),  $f$  est la fonction qui décrit la valeur prédite à partir des paramètres  $f_i$  (exemple  $C_L, V_d$ , etc.), le vecteur de constantes connues  $X_{ij}$  ( $D_0$ , temps d'échantillonnage, poids corporel). Le paramètre  $e_{ij}$  est l'erreur résiduelle à chaque temps  $j$  et correspond à l'écart entre les valeurs observées et les valeurs prédites. Elle suit une distribution normale avec une moyenne 0 et une variance  $\Omega$ . Le paramètre  $e_{ij}$  est associée aux erreurs de mesures et aux erreurs du modèle. Les paramètres sont obtenus selon le meilleur ajustement du modèle aux données plasmatiques et/ou urinaires à partir des méthodes de minimisation des er-



reurs telles que le critère de vraisemblance maximum, des moindres carrés ordinaires ou des moindres carrés généralisés [105]. De façon générale, plusieurs modèles sont testés et le meilleur modèle repose sur les considérations visuelles et statistiques telles que :

- l'analyse des résidus ;
- l'analyse des coefficients de variations qui évalue la précision du modèle ;
- la matrice de corrélation entre les paramètres ;
- le *Condition Number* qui est une mesure de la stabilité ;
- le F test de Fisher pour les modèles emboîtés ;
- le critère d'Akaike et le critère de Schwartz ;

L'approche individuelle d'estimation des paramètres nécessite une grande quantité d'information pour chaque individu. Elle est envisagée dans l'analyse de données pré-cliniques et de phase I, qui utilise les animaux ou des volontaires presque homogènes.

### **1.3.2.2 Approche de population pour l'estimation des paramètres PK/PD**

Plusieurs méthodes sont utilisées pour estimer les paramètres PK/PD selon l'approche populationnelle. Il s'agit essentiellement de : (1) l'approche de la moyenne naïve des données (*Naive-pooled approach*), (2) de l'approche à deux étapes (*Two-stage approach*), (3) l'approche non-linéaire à effet mixte (la plus utilisée). Le choix

de la meilleure méthode repose principalement sur le type de données collectées. En général deux types de données sont à considérer :

- les données riches qui correspondent à plusieurs prélèvements sanguins chez chaque individu ;
- les données rares qui correspondent à un petit nombre d'échantillons sanguins prélevés chez chaque individu.

#### **1.3.2.2.1 L'approche de la moyenne naïve des données**

Elle est utile à la fois pour les données riches et les données pauvres. Elle consiste à calculer un profil moyen des concentrations au cours du temps pour créer un "individu moyen". C'est une approche :

- simple et rapide ;
- qui tend à cacher les sources de variabilité intra- et inter-individuelles.

#### **1.3.2.2.2 L'approche en deux étapes (Two-stage approach)**

Cette méthode nécessite des données riches. Elle consiste à estimer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques séparément pour chaque individu dans un premier temps (première étape) puis à décrire statiquement le type de distribution que suit chaque paramètre. C'est une méthode également :

- rapide et plus simple que la plupart des méthodes existantes ;

- qui cependant, elle nécessite de faire autant d'analyses PK qu'il y a de sujets dans l'étude. De plus, comme l'erreur sur l'estimation des paramètres individuels n'est pas quantifiée, la variabilité interindividuelle des paramètres PK est souvent surestimée.

#### **1.3.2.2.3 Approche par les méthodes non-linéaires à effet mixte**

Cette approche a été introduite en 1972 afin d'estimer les paramètres PK/PD dans un espace statistique [118]. Elle est effectuée dans une population d'intérêt et remplace la modélisation des données de chaque patient individuellement. Ici, les données de tous les patients sont modélisées simultanément pour expliquer les différents niveaux de variabilité (inter individuelle, intra-individuelle, inter-occasion, résiduelle, etc.). Le but principal de cette approche de population est d'obtenir un modèle qui relie la dose à la concentration et aux covariantes individuelles. Par ailleurs, elle permet d'obtenir les estimés moyens des paramètres PK et les sources de variabilité inter-individuelle dans un espace statistique. On parle alors de modèle non linéaire à effets mixtes, car il intègre à la fois les effets fixes caractérisant les paramètres typiques, appelés les paramètres de l'individu moyen, et les effets aléatoires correspondant aux variabilités autour de ces effets fixes. La non-linéarité est relative aux paramètres impliqués dans les équations différentielles qui d'écrivent l'évolution temporelle de la concentration ou de l'effet. Il s'agit d'un modèle hiérarchique comprenant plusieurs niveaux à savoir

le modèle structural, le modèle des effets aléatoires et le modèle des covariables.

#### 1.3.2.2.3.1 Modèle structural ou modèle pour l'individu

La première étape dans le développement du modèle pharmacocinétique de population est la description ou l'identification de la structure de base du modèle qui décrit le mieux les données en absence de covariables [119]. Ce modèle structural est identifié après l'examen de plusieurs types de modèles avec les mêmes tests de visualisation et statistiques comme mentionné dans la section 1.3.2.1. La  $j^{\text{ème}}$  mesure (ex. concentration plasmatique ou effet) pour le  $i^{\text{ème}}$  individu peut-être relié au paramètre PK ou PD de la manière suivante :

$$Y_{ij} = f(f_i, B_i) + e_{ij} \quad (\text{I.42})$$

$f$  est une fonction (modèle PK-PD) décrivant la valeur attendue de la réponse pour un vecteur de paramètres  $f_i$  qui correspond à l'ensemble des variables indépendantes connues pour le  $i^{\text{ème}}$  individu et à  $j^{\text{ème}}$  mesure (dose, temps, etc.) ;  $B_i$  est le vecteur des paramètres du modèle (tel que  $CL$ ,  $V_d$ ,  $EC_{50}$ , etc.) pour le  $i^{\text{ème}}$  individu ;  $e_{ij}$  explique l'erreur aléatoire entre la vraie valeur et la mesure de concentration prédite. Il est généralement supposé que les  $e_{ij}$  sont aléatoirement distribuées selon la loi normale  $\mathcal{N}(0, \sigma^2)$ .

### 1.3.2.2.3.2 Modélisation de la variabilité interindividuelle

Elle quantifie l'écart entre un paramètre typique d'une population et celui de l'individu. Le choix de la modélisation de la variabilité interindividuelle est habituellement basé sur le type de données. En pharmacocinétique, les données sont généralement modélisées sur une échelle exponentielle puisque les paramètres du modèle doivent être contraints à être plus grands que zéro [119]. La fonction de paramètres pour un sujet (i) est écrite comme suit :

$$\theta_i = \theta_\mu \exp(\eta_i) \quad (\text{I.43})$$

où  $\theta_\mu$  est la moyenne de la population (paramètre de population) et  $\eta$  la déviation du paramètre du sujet (i) à celui de la population.  $\eta$  suit une distribution normale avec une moyenne 0 et une variance  $\omega^2$ .  $\omega^2$  est la variance dans un domaine logarithmique qui ne peut pas avoir la même grandeur que  $\theta_\mu$ . Pour les modèles PD et dans les circonstances où les paramètres ne sont pas contraints sur une valeur, le choix du modèle arithmétique est plus approprié que celui de type logarithmique. Le prototype de modèle PD couramment utilisé est de la forme suivante :

$$\theta_i = \theta_\mu + \eta_i \quad (\text{I.44})$$

De manière générale, le choix du bon modèle de paramètre peut se faire en s'appuyant sur l'histogramme des paramètres individuels estimés à partir des données riches ou en testant différents modèles par des méthodes classiques de comparaison.

#### **1.3.2.2.3.3 Modélisation de la variabilité résiduelle**

La variabilité résiduelle est l'incertitude inexplicée et peut inclure la variabilité intra-individuelle, l'erreur de modèle, l'erreur de mesure, la non-observance, etc. Elle quantifie l'écart entre la valeur prédite par le modèle et celle observée pour un individu (lorsque les autres sources sont caractérisées). Les modèles de variance habituellement utilisés sont ceux d'erreur additive, d'erreur exponentielle et d'erreur proportionnelle. Les équations suivantes décrivent les modèles d'erreur additive et proportionnelle.

$$Y = f + \text{erreur} \quad \text{modèle additif} \quad (\text{I.45})$$

$$Y = f + f \times \text{erreur} \quad \text{modèle proportionnel} . \quad (\text{I.46})$$

#### 1.3.2.2.3.4 Estimation des paramètres proprement dit

Les paramètres sont obtenus au moyen de plusieurs algorithmes d'approximation de la vraisemblance maximale. Ces algorithmes sont offerts par divers logiciels et les plus utilisés sont :

- l'approximation de premier ordre (FO) disponible dans NONMEM, SAS, Win-Nonlin.

Elle consiste à linéariser la fonction de vraisemblance par un développement de Taylor d'ordre 1 autour de la moyenne des effets aléatoires c'est-à-dire 0 ;

- l'estimation conditionnelle de premier ordre FOCE qui est disponible dans NONMEM et SAS.

Elle est décrite également comme une approximation de la fonction non linéaire des effets mixtes par un développement des séries de Taylor d'ordre 1, mais cette fois-ci autour de l'estimation bayésienne des effets aléatoires décrivant la variabilité interindividuelle. Cette démarche semble donner des estimés moins biaisés, mais elle est difficile à exécuter comparativement à la FO ;

- la méthode de LAPLACE qui consiste en un développement de Taylor d'ordre 2 de la fonction de vraisemblance.

Des approches non paramétriques et de bayésienne sont également utilisées pour l'estimation des paramètres dans un espace populationnel.

### **1.3.3 Validation des modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

Une fois le modèle construit et les paramètres estimés, il est nécessaire de procéder à l'étape de la validation surtout si le modèle est utilisé à des fins de prédiction [120] comme c'est le cas pour la plupart des études reliant la non-observance au profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique. La validation peut être interne ou externe.

#### **1.3.3.1 La validation interne**

La validation interne consiste en un jeu de données ré-échantillonné à partir du jeu ayant servi à la construction du modèle.

#### **1.3.3.2 La validation externe**

La validation externe est la plus robuste et permet l'utilisation ultérieure du modèle avec d'autres données. Elle consiste en l'utilisation d'un jeu de données venant d'une source externe ou d'un jeu de données n'ayant pas servi à la construction du modèle provenant de la même étude ("Data Splitting").

Plusieurs méthodes de validation existent dans la littérature dont la plus simple est la vérification graphique de l'ajustement du modèle (Goodness-of-fit). Il s'agit de l'analyse visuelle des prédictions versus des observations.



### **1.3.4 Analyse de sensibilité des paramètres (AS)**

L'étape d'analyse de sensibilité permet d'identifier les paramètres ayant le plus grand impact sur la qualité de la prédiction du modèle. En d'autres mots, il s'agit d'une étude qualitative ou quantitative de l'effet de perturbation d'un ou de plusieurs paramètres du modèle sur la variation des variables prédites [121–124]. Elle permet d'identifier le paramètre (les paramètres) qui nécessite des recherches additionnelles afin de diminuer son incertitude et par conséquent réduire l'incertitude des variables prédites. Les deux principales approches d'analyse de sensibilité utilisées dans le domaine pharmacocinétique-pharmacodynamique et toxicocinétiques sont les AS locales et globales.

#### **1.3.4.1 Analyse de sensibilité locale (ASL)**

L'analyse de sensibilité locale permet de mesurer l'impact de la perturbation d'un paramètre du modèle sur la valeur de la prédiction tout en maintenant les autres paramètres à leur valeur typique. Ce type d'analyse de sensibilité utilise deux algorithmes dont l'un repose sur le calcul différentiel et l'autre sur l'index de sensibilité [123, 124].

#### 1.3.4.1.1 Mesure de sensibilité fondée sur le calcul différentiel

La méthode la plus couramment utilisée est celle qui consiste à faire varier un paramètre à la fois (varier le paramètre à un certain pourcentage  $P$  de sa valeur nominale : 1%, 5%, 10%), de fixer les autres paramètres, et de mesurer la variation de la variable prédite après chaque simulation du modèle comme suit :

$$\Phi = \frac{\Delta Y/Y}{1 \pm P} \quad (\text{I.47})$$

où  $\Delta Y/Y$  est la variation de la variable prédite à la suite de la perturbation de  $X_i$

#### 1.3.4.1.2 Mesure de sensibilité fondée sur l'index de sensibilité (IS)

Le calcul de IS consiste à déterminer les valeurs minimales et maximales de  $X_i$  et de mesurer la différence de la valeur prédite  $Y_i$  tel que :

$$SI = Y_{max} - \frac{Y_{min}}{Y_{max}} \quad (\text{I.48})$$

où  $Y_{max}$  est la valeur de  $Y$  obtenue lorsque  $X_i$  est à sa valeur maximum et  $Y_{min}$  la valeur de  $Y$  obtenue lorsque  $X_i$  est à sa valeur minimum.

#### 1.3.4.1.3 Avantages et inconvénients des méthodes locales

Les méthodes d'ASL sont simples et rapides à implémenter. Cependant, elles ne sont pas adaptées aux modèles non-linéaires et négligent les corrélations existantes ou potentielles entre les paramètres du modèle [125]. De plus, seule une faible fraction de l'espace possible de variations des paramètres est couverte par ces méthodes, ce qui limite l'étude de sensibilité des prédictions [121].

#### 1.3.4.2 L'analyse de sensibilité globale (ASG)

L'analyse de sensibilité globale consiste à faire varier simultanément tous les paramètres du modèle. Elle est effectuée en deux étapes : (1) l'analyse d'incertitude qui correspond à un échantillonnage aléatoire des paramètres du modèle à partir de leur fonction de distribution ; (2) l'analyse de sensibilité qui identifie les paramètres les plus importants en quantifiant la force de la relation entre un paramètre d'entrée et une variable prédite [124]. Cette force de relation est estimée par le calcul du coefficient de corrélation (CC) qui peut être simple ou partiel (*Partial Correlation Coefficient (PCC)*) ou encore des coefficients dits non-paramétriques calculés à partir des rangs des paramètres et des variables (Rank Correlation Coefficient (RCC) ; Partial Rank Correlation Coefficient (PRCC)) tel que décrit par Fenneteau et al. [124].

### **1.3.5 Exemples d'utilisation des modèles PK et PD en situation d'irrégularité de prise médicamenteuse**

Les modèles mathématiques utilisés dans les études d'observance thérapeutique visent deux axes de recherches. Le premier explore la relation quantitative entre la prise du médicament et l'issue thérapeutique alors que le second se penche sur les solutions pouvant réduire l'impact de cette irrégularité sur l'objectif thérapeutique.

#### **1.3.5.1 Modèles destinés à quantifier la relation entre la prise du médicament et l'issue thérapeutique**

Les modèles incorporant les données de l'observance dans une analyse de relation exposition-réponse permettent de quantifier la réponse attendue étant donné le comportement réel de la prise du médicament d'un patient. Plusieurs modèles de ce genre ont été proposés dans la littérature [1, 9, 24, 126]. La plupart d'entre eux ont été développés pour les maladies chroniques pour lesquelles il est démontré que le non-respect des recommandations de la prise du médicament met grandement en cause l'efficacité thérapeutique, ce qui est le cas par exemple du VIH et de l'hypertension artérielle.

### 1.3.5.1.1 Modèles incorporant l'irrégularité de la prise du médicament dans l'estimation de l'efficacité thérapeutique

Plusieurs modèles ont été développés pour relier l'histoire de la prise du médicament et la réponse thérapeutique [9, 104, 126–128]. Ces modèles se différencient par le type de variable d'observance ou du comportement alimentaire utilisé comme input dans le modèle PK/PD. Nous les rencontrons aussi bien chez l'humain que chez les animaux d'élevage. Cependant, en médecine vétérinaire, ils sont très rares et tous déterministes (fondés sur les paramètres moyens). Parmi les modèles actuellement utilisés en médecine vétérinaire, nous notons celui développé par Li et al. qui incorpore l'âge du porc comme une variable d'entrée du modèle PK classique [104]. L'âge de l'animal est lui-même relié à la consommation quotidienne de l'animal par une fonction dont l'expression mathématique est de la forme suivante [129, 130] :

$$\frac{dF(t)}{dt} = M(1 - e^{-\frac{t}{d_M}}) \quad (\text{I.49})$$

où  $\frac{dF(t)}{dt}$  est la consommation quotidienne ( $kg/j$ ) ;  $M$  la consommation quotidienne pour un porc qui a atteint la maturité ( $kg/j$ ) ;  $d_M$  est le nombre de jours pour atteindre 63% de la consommation à la maturité et  $t$  est l'âge de l'animal en jour.

Un autre exemple de modèle rencontré dans cette catégorie est celui développé par

Del Castillo et al. qui simule le profil de concentrations plasmatiques de l'animal en fonction de sa consommation nyctémère [131]. Ce modèle est basé sur la connaissance de la consommation quotidienne de l'animal, du nombre de repas et de leur répartition entre le jour et la nuit. Ces quantités de nourriture sont des variables d'entrée du modèle PK classique [131].

Chez les humains, plusieurs modèles ont été proposés, mais nous n'en énumérons que quelques uns. Par exemple, Vrijens et al. ont développé un modèle qui prédit la variation de la charge virale chez un patient infecté par le VIH et sous traitement antiviral selon son histoire de prise du médicament [9]. Il s'agit d'un modèle probabiliste qui analyse l'évolution du taux de lymphocytes CD4 en fonction des paramètres d'observance thérapeutiques. Plusieurs variables d'adhérence (% de doses ; intervalle des doses, doses correctement prises, la distance entre temps nominal et temps de prise réelle (distance cubique), etc.) ont été incorporés dans le modèle comme des variables d'entrée. Après analyse d'ajustement des données, deux de ces variables ont été considérées comme étant de meilleurs paramètres de prédiction de l'évolution de la charge virale au cours du traitement. Ces deux variables d'observance sont : "le temps total passé avec une concentration inférieure à la concentration efficace 50%" et la distance cubique.

Le deuxième exemple de ce type de modèle est celui développé par Huang et

al. qui traite également de l'évaluation de la charge virale au cours du traitement de l'infection au VIH [23, 126]. C'est un modèle dynamique qui étudie l'évolution du virus et du nombre de cellules CD4 qui sont infectées par ce virus au cours d'un traitement donné. Dans ce modèle, seul le pourcentage de doses est considéré comme la variable d'observance. En fonction du pourcentage de doses prises, un profil de concentrations est généré à l'aide d'un modèle PK compartimental puis incorporé dans un modèle pharmacodynamique direct pour décrire la charge virale et l'évolution des lymphocytes CD4. Les équations suivantes décrivent ce modèle :

$$\frac{d}{dt}T_c = \lambda + pT(1 - T_c/T_{max}) - d_T T_c - [1 - \lambda(t)]KT_c V_I \quad (\text{I.50})$$

$$\frac{d}{dt}T_P = [1 - \lambda(t)]KT_c V_I - \Delta T_P \quad (\text{I.51})$$

$$\frac{d}{dt}V_i = (1 - \eta_0)[1 - \eta(t)]N\Delta T_P - cV_I \quad (\text{I.52})$$

$$\frac{d}{dt}V_{Ni} = 1 - (1 - \eta_0)[1 - \eta(t)]N\Delta T_P - cV_{Ni} \quad (\text{I.53})$$

où  $T_c$  est le nombre de cellules CD4 non infectées,  $T_P$  est le nombre de cellules infectées,  $V_I$  est le nombre de virus infectants,  $V_{Ni}$  est le nombre de virus non infectants,  $\lambda$  est le taux de renouvellement des cellules CD4,  $T_{max}$  est la densité maximale de la population de cellules  $T_c$  à laquelle la prolifération s'arrête,  $d_T$  est le taux de disparition des cellules  $T_c$ ,  $K$  est le taux d'infection des lymphocytes CD4 par les virus infectants,

$\eta_0$  est le nombre de virus non infectants,  $\eta(t)$  et  $\lambda(t)$  sont les efficacités des inhibiteurs des transcriptases inverses et des inhibiteurs de protéase respectivement, qui ont été choisis comme les modèles de médicaments dans la simulation.

Le dernier exemple de ce type de modèles est celui développé par Li et Nekka qui proposent l'utilisation de nouveaux paramètres pharmacodynamiques qui tiennent compte de l'irrégularité de la prise du médicament [104]. Dans ce cas, les auteurs s'intéressent à deux types de variables d'observance couramment rencontrées dans la littérature ; l'une représentée par les intervalles de temps entre deux doses successives de médicament et l'autre par des déviations par rapport aux temps nominaux de prise (temps de prise recommandés). Les auteurs décrivent le profil PK comme un événement probabiliste qui pour chaque moment  $t$ , permet de calculer une distribution de concentrations probables. Ceci a donné lieu pour la première fois aux formalismes probabilistes de l'observance. Dans ce nouveau contexte, les paramètres classiques tels que l'aire sous la courbe (ASC) qui est estimée à partir d'un profil de concentrations donné doivent être mis à jour. Par conséquent, les auteurs proposent de nouveaux paramètres pouvant mieux corrélérer la prise du médicament et l'efficacité thérapeutique.



Citons par exemple l'*ASCU*, *ASCA*, *ASIC* qui sont traduites mathématiquement comme suit :

- L'aire sous la concentration inhibitrice  $C_I$  mais au-dessus de la courbe de concentrations.

$$ASCU = \int_{t \in I_p} \int_0^{C_I} (C_I - C(t)) dP(C(t)) dt \quad (\text{I.54})$$

- L'aire au dessus de la concentration inhibitrice  $C_I$  mais au-dessous de la courbe de concentrations.

$$AUCA = \int_{t \in I_p} \int_0^{\infty} (C(t) - C_I) dP(C(t)) dt \quad (\text{I.55})$$

- L'aire à la fois sous la courbe de la concentration inhibitrice et la courbe de concentrations.

$$ASIC = \int_{t \in I_p} \int_0^{\infty} (C(t)) dP(C(t)) dt \quad (\text{I.56})$$

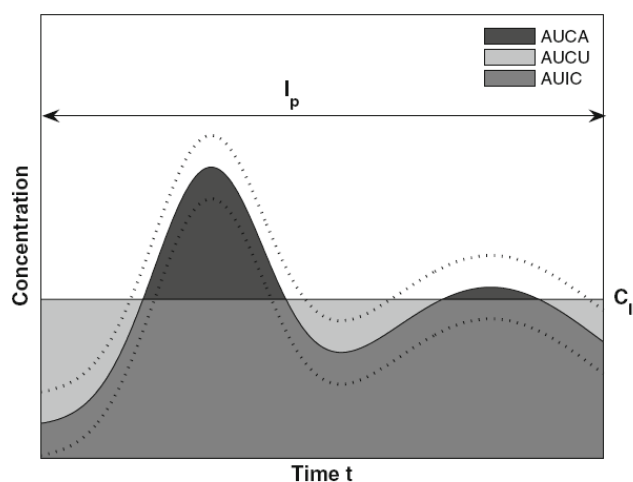


Figure I.12 – Illustration de *ASC* (couleur gris-noire + grise), *ASCA* (gris-noire), *ASIC* (Grise) et *ASCU* (gris-claire) pour une durée de temps  $I_p$ . Un niveau de concentration  $C_i$  est requis pour une thérapie efficace. La courbe solide représente la courbe de concentrations moyennes et les lignes pointillées illustrent les étendues possibles de concentrations autour de la moyenne. Figure obtenue de Li et al. [104]

### 1.3.5.1.2 Modèles incorporant l'irrégularité de la prise du médicament dans l'estimation des paramètres PK

Les modèles qui étudient l'effet de l'observance sur un régime thérapeutique, tirent leur utilité dans la prédiction des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques que pourraient avoir les médicaments dans les circonstances pour lesquelles ils n'ont pas été testés [1, 12, 24, 56]. La construction de ces modèles nécessite des données de l'observance. La qualité de ces données est un gage de la fiabilité de ces modèles. En pratique, pour réduire l'impact de l'irrégularité de prise médicamenteuse

dans l'estimation des paramètres PK et/ou PD, on a recours aux protocoles spéciaux qui garantissent la prise réelle du médicament tels que la méthode d'observation directe (DOT). Cette méthode étant contraignante et chère, des chercheurs ont proposé des approches alternatives fondées sur la considération que l'état d'équilibre est atteint, en assumant que le temps de la dernière prise du médicament avant le dosage de la concentration résiduelle est connu [12, 132]. Cette méthode nécessite donc une mesure exacte de l'observance du patient. Par exemple, Vrijens et al. ont montré que les modèles d'estimation des paramètres pharmacocinétiques basés sur le concept d'état d'équilibre et la connaissance du temps de la dernière prise du médicament rapporté par les patients, convergeait rarement, dû à l'imprécision des données. Par contre, en utilisant les données réelles obtenues par le pilulier électronique, on atteignait plus facilement cette convergence ([132]).

Dans le même ordre d'idée, Gupta et al. ont développé une approche fondée sur l'ajout d'un paramètre supplémentaire dans le jeu de paramètres à estimer [133]. Cette méthode connue sous le nom de "*Missing Dose Method*" ou méthode de dose manquante en français, utilise la concentration résiduelle obtenue avant la dernière dose administrée comme paramètre supplémentaire. Cette information supplémentaire capte les irrégularités enregistrées dans l'administration du médicament et permet une meilleure estimation des paramètres PK. Cependant, tout comme l'approche précé-

dente, elle nécessite une connaissance exacte du temps de prise de la dernière dose.

### **1.3.5.2 Approches de modélisation destinées à réduire l'impact de l'irrégularité de la prise du médicament sur l'issue thérapeutique**

Les méthodes subjectives destinées à améliorer l'observance et fondées sur le patient produisent rarement des résultats escomptés. Ainsi, les chercheurs s'orientent plutôt vers des solutions passives fondées sur le médicament lui-même. Il s'agit de caractériser ou de développer des médicaments indulgents aux oublis en se fondant sur les caractéristiques galéniques, pharmacocinétiques et ou pharmacodynamiques. En anglais on parlera de "drug forgiveness" concept qui a été défini par Urquhart comme la propriété d'un médicament, étant donné une prise répétée, de tolérer les omissions d'une ou de plusieurs doses de suite sans perte d'efficacité [134, 135].

Les modèles mathématiques développés à cet effet visent donc à comparer différents régimes thérapeutiques en terme de tolérance aux oublis. Ou encore à identifier et à classer les médicaments en terme de tolérance aux oublis en se fondant sur leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [127, 128, 136].

#### **1.3.5.2.1 Modèles de réduction de l'impact de l'irrégularité de la prise médicamenteuse fondés sur le nombre de doses journalières prises**

Comme mentionné plus haut dans la section 1.1.4.3, on a pu établir de façon sys-

tématique un lien négatif de causalité entre un traitement complexe (doses multiples), long et producteur d'effets indésirables et l'observance thérapeutique [43]. Toutefois, l'élément le plus pertinent dans un traitement est l'impact de l'oubli de doses sur l'effet pharmacologique. En d'autres termes, la comparaison de deux régimes (dose unique journalière (QD) vs triple doses journalières (TID)) se résumera à choisir celui qui montre peu d'inconvénients thérapeutiques en regard des omissions. Plusieurs modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été développés dans ce sens. Par exemple, Comté et al. ont comparé les profils PK d'un antiviral administré en dose unique versus en trois doses journalières. Dans cette étude, les auteurs ont comparé la différence de temps nécessaire pour atteindre la concentration critique (en dessous de cette concentration, le médicament perd son efficacité) pour un régime TID versus régime QD en cas d'oubli [137]. Pour cette molécule, la prise unique montre une supériorité par rapport aux doses multiples en regard d'oubli, si et seulement si pour la même journée le patient omet de prendre les trois séquences de doses pour le régime TID. En effet, un oubli sur les trois séquences de prises médicamenteuse a une supériorité en termes d'efficacité par comparaison à l'oubli observé avec la dose unique. Cette approche, qui est basée sur l'efficacité thérapeutique d'un régime et non du pourcentage de doses omises, a été également développée par Blessius et al.[127]. Ces auteurs ont comparé deux molécules (agents anticoagulants) avec deux régimes

thérapeutiques pour chaque molécule (BID versus QD). La particularité de cette dernière étude réside dans le fait que les auteurs considèrent les intervalles entre deux prises successives comme un processus stochastique. Cette étude montre également que les régimes à doses multiples sont supérieurs aux régimes à dose unique.

#### **1.3.5.2.2 Modèles de réduction de l'impact de l'irrégularité de la prise du médicament fondés sur les caractéristiques PK et/ou PD du médicament**

De façon intuitive, il ressort que les médicaments ayant une très longue demi-vie d'élimination, ceux stockés quelque part dans le corps sous une forme libérable ou les médicaments agissant selon un modèle d'effet indirect tolèrent mieux les omission de doses. Une analyse plus mathématique basée sur la fonction de sensibilité a été entreprise par certains auteurs pour mieux apprécier l'influence de chaque paramètre PK ou PD sur la capacité d'un médicament à tolérer les oublis. Par exemple, Nony et Boissel ont utilisé la fonction de sensibilité pour caractériser et comparer l'indulgence aux oublis des médicaments hypothétiques agissant selon une relation PK-PD directe [128]. Cette approche repose sur le concept de dérivée partielle de la fonction caractérisant cette relation directe. Trois modèles d'effet direct seront étudiés (modèle linéaire, modèle  $E_{max}$  et sigmoïde ( $E_{max}$  généralisée)). Le tableau 1.3.5.2.2 les trois types de fonction PK-PD et leur dérivée partielle.

Modèle	dE/dC
Modèle linéaire	$S_C$
Modèle $E_{max}$	$\frac{E_{max} \times EC_{50}}{(EC_{50} + C)^2}$
Modèle de Hill	$\frac{E_{max} \times EC_{50}^\gamma \times C^{\gamma-1}}{(EC_{50}^\gamma + C^\gamma)^2}$

Tableau I.3 – Fonction de sensibilité de trois modèles pharmacodynamiques directs. Traduit de Nony et al. [128].

où  $\frac{dE}{dC}$  est la dérivé partielle.

À partir de ces dérivées partielles, la capacité d'un médicament à tolérer l'oubli sporadique à un médicament est déterminée. Le tableau I.4 résume l'influence de chaque paramètre d'intérêt de la fonction PK-PD sur la capacité d'un médicament virtuel à tolérer l'irrégularité de la prise du médicament.

Modèle PK-PD	Paramètre d'intérêt	Capacité de tolérance du médicament selon le paramètre d'intérêt
Modèle linéaire	$S_C$	• Tolérance pour S faible, peu importe la concentration
Modèle $E_{max}$	$E_{max}$	• Tolérance pour $E_{max}$ faible, peu importe la concentration
	$EC_{50}$	• Tolérance pour $E_{max}$ faible, mais dépend de la concentration
Modèle de Hill	$E_{max}$	• Tolérance pour $E_{max}$ faible, peu importe la concentration
	$EC_{50}$	• Tolérance pour $E_{max}$ faible, mais dépend de la concentration
	$\gamma$	• Tolérance pour $E_{max}$ faible, mais dépend de la concentration

Tableau I.4 – Évaluation de la capacité de tolérance d'un médicament aux oublis en fonction du paramètre d'intérêt PK-PD. Traduit de Nony et Boissel [128].

### 1.3.5.3 Conclusion et problématique

L'irrégularité de la prise médicamenteuse est presque inévitable en raison de son caractère multifactoriel et de la subjectivité des méthodes d'évaluation et de contrôle. Dans le but de réduire ou de mieux évaluer l'impact de cette variable (observance) dans les traitements cliniques et les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD), des approches de modélisation mathématique et statistique ont été développées. Ce nouveau créneau de recherche s'intéresse surtout à la compréhension du lien complexe entre les variables observance, exposition et réponse thérapeutique à un traitement médicamenteux.

Les modèles mathématiques utilisés pour comprendre l'impact de l'irrégularité de la prise médicamenteuse sur l'issue thérapeutique sont nombreux et variés. Ils sont quasiment utilisés pour des cas où les marqueurs d'évaluation de l'irrégularité sont dynamiques. En outre, cette approche est rare voire inexistante en médecine vétérinaire dans le cas du traitement collectif à travers l'alimentation. Quant aux approches destinées à contrôler l'irrégularité de la prise du médicament en amont, elles sont peu nombreuses et sont actuellement limitées à l'analyse séparée de chaque paramètre du PK-PD. De même, elles sont développées pour des fonctions moins complexes de relation PK-PD.



En raison de cette limitation et de la complexité du problème, il nous a paru nécessaire de développer de nouvelles méthodologies d'évaluation et de contrôle de l'impact de l'irrégularité de la prise médicamenteuse sur l'efficacité des médicaments.

#### **1.4 Objectif de la thèse**

Les conséquences de la variabilité interindividuelle de la prise médicamenteuse ou des paramètres PK/PD sur l'issue d'un traitement sont nombreuses et potentiellement graves, touchant à la fois les patients, le monde scientifique et les décideurs politiques. Dans le souci de contribuer à la recherche de solutions idoines à cette problématique, je me suis proposé dans cette thèse de concevoir de nouvelles stratégies d'évaluation et de contrôle de l'impact du non-respect de la prise médicamenteuse fondées sur une démarche de modélisation et de simulation. Pour atteindre ces objectifs, j'ai de façon spécifique :

- proposé une approche rationnelle d'estimation de l'efficacité des antimicrobiens dans un contexte de variabilité inter-individuelle du profil PK ;
- modélisé et analysé l'impact du comportement alimentaire de groupe sur l'efficacité thérapeutique et l'échantillonnage sanguin dans une thérapie collective initiée chez les porcs ;
- développé et proposé une nouvelle méthode permettant de réduire l'incidence de l'irrégularité de prise de dose en se fondant sur l'analyse concomitante de la sensibilité de tous les paramètres PK/PD du médicament.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Sheiner LB, Rubin DB. Intention-to-treat analysis and the goals of clinical trials. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 ;57(1) :6–15.
- [2] Hénin E, You B, Tranchand B, Freyer G, Girard P. Issues of the study of patient compliance to treatment with oral anticancer chemotherapy : advantages of pharmacokinetics-pharmacodynamics modelisation. *Thérapie.* 2007 ;62(2) :77–85.
- [3] Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence : what do we speak about ? *Rev Mal Respir.* 2005 ;22(1 Pt 1) :31–4. Compliance, observance ou adhesion thérapeutique : de quoi parlons-nous ?
- [4] Sommet A, Delpierre C, Cuzin L, Jaafar A, Marchou B, Massip P. Antiretroviral treatment interruptions in HIV-infected adults : causes, clinical, immunological and virological consequences. *Rev Med Interne.* 2003 ;24(6) :350–7. Etude retrospective descriptive évaluant les causes et les conséquences cliniques, immunologiques et virologiques des interruptions de traitement antiretroviral chez des adultes infectés par le VIH-1.

- [5] Slama L, Le Camus C, Amiel C, Pialoux G, Gharakhanian S. [Adherence to antiretroviral therapy during HIV infection, a multidisciplinary approach]. *Med Mal Infect.* 2006 ;36(1) :16–26. "L'observance therapeutique au cours de l'infection VIH, une approche multidisciplinaire".
- [6] Vrijens B, Goetghebeur E. Electronic monitoring of variation in drug intakes can reduce bias and improve precision in pharmacokinetic/pharmacodynamic population studies. *Stat Med.* 2004 ;23 :531–544.
- [7] Vrijens B, Goetghebeur E. The impact of compliance in pharmacokinetic studies. *Stat Methods Med Res.* 1999 ;8(3) :247–62.
- [8] Mehta S, Moore RD, Graham NM. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS.* 1997 ;11(14) :1665–70.
- [9] Vrijens B, Goetghebeur E, de Klerk E, Rode R, Mayer S, Urquhart J. Modelling the association between adherence and viral load in HIV-infected patients. *Stat Med.* 2005 ;24(17) :2719–31.
- [10] Bergmann JF, Dohin E, Juillet Y, Giens X. Compliance, efficacy and quality of life. *Therapie.* 2002 ;57(4) :366–78.
- [11] Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, et al. Nonadhe-

- rence consensus conference summary report. *Am J Transplant.* 2009 ;9(1) :35–41.
- [12] Kastrissios H, Blaschke TF. Medication compliance as a feature in drug development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997 ;37 :451–75.
- [13] Urquhart J, Vrijens B. New findings about patient adherence to prescribed drug dosing regimens : An introduction to pharmacokinetic. *Eur J Hosp Pharm.* 2005 ;11 :103–106.
- [14] Blackwell B. Treatment adherence. *Br J Psychiatry.* 1976 ;129 :513–31.
- [15] Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *Aids.* 2000 ;14(4) :357–66.
- [16] Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence : a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol.* 2004 ;19(4) :357–62.
- [17] Nischal KC, Khopkar U, Saple DG. Improving adherence to antiretroviral therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005 ;71(5) :316–20.

- [18] GTCSH. Observance and treatment follow-up. *Med Mal Infect.* 2004 ;34(8-9) :386–90.
- [19] Hong JH, Sumrani N, Delaney V, Davis R, Dibenedetto A, M BK. Causes of late renal allograft failure in the ciclosporin era. *Nephron.* 1992 ;62(3) :272–9.
- [20] Hong JH, Sumrani N, Delaney V, Butt KM, Sommer BG. Improvement of early renal allograft function with initiation of ALG pretransplant. *Transplantation.* 1992 ;53(1) :214–6.
- [21] Sherr L. Adherence–sticking to the evidence. *AIDS Care.* 2000 ;12(4) :373–5.
- [22] Vrijens B, Gross R, Urquhart J. The odds that clinically unrecognized poor or partial adherence confuses population pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005 ;96(3) :225–7.
- [23] Wu H, Huang Y, Acosta EP, Park JG, Yu S, Rosenkranz SL, et al. Pharmacodynamics of antiretroviral agents in HIV-1 infected patients : using viral dynamic models that incorporate drug susceptibility and adherence. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2006 ;33(4) :399–419.
- [24] Robins JM. Correction for non-compliance in equivalence trials. *Stat Med.* 1998 ;17(3) :269–302 ; discussion 387–9.

- [25] Bauer C, Tessier S. Observance thérapeutique chez les personnes âgées. In : Comité régional d'éducation pour la santé (CRESIF) ; 2001. .
- [26] Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease : issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant Proc.* 2007 ;39 :1287–1300.
- [27] Sabate E. Adherence to long-term therapies. In : Geneva, Switzerland : The World Health Organisation ; 2003. .
- [28] Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies : evidence for action. *Journal of Nursing Scholarship.* 2003 ;35(3) :207.
- [29] Sackett DL, Haynes RB. Compliance with Therapeutic Regimens. Baltimore JHP, editor. Baltimore, Johns Hopkins Press ; 1976.
- [30] Baumann M, Baumann C, Alla F. Psychotropic drug consumption and compliance : mutual patient and general practitioner therapeutic implication. *Presse Med.* 2004 ;33(7) :445–8.
- [31] DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations : a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004 ;42 :200–209.
- [32] Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsy-

chotic medication adherence : review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 ;23(4) :389–99.

[33] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 ;353(5) :487–97.

[34] Dew MA, DiMartini AF, De Vito DA, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation.* 2007 ;83 :858–873.

[35] Dobbels F, Van R Damme-Lombaert, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains : non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005 ;9 :381–390.

[36] Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, Taylor DW, Hackett BC, Roberts RS, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet.* 1976 ;1(7972) :1265–8.

[37] Morin M. De la recherche à l'intervention sur l'observance thérapeutique : contributions et perspectives des sciences sociales. In : *L'observance aux traitements contre le VIH/sida : mesure, déterminations, évolution.* Agence nationale de recherche sur le sida ; 2001.



- [38] Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases*. 2000 ;30 Suppl 2 :S171–6.
- [39] Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999 ;13(13) :1763–9.
- [40] Myers ED, Branthwaite A. Out-patient compliance with antidepressant medication. *Br J Psychiatry*. 1992 ;160 :83–6.
- [41] Myers L, Midence K. Concept and issues in adherence. In : Meyers ED, Midence V, editors. *Adherence to treatment in medical conditions*. Buffalo, NY, Hardwood ; 1998. p. 1–4.
- [42] Morin M. Approche sociale et contextuelle de l'observance des traitements de l'infection par le VIH. *Le courrier de l'observance thérapeutique*. 2000 ;1(1) :8–12.
- [43] Taylor DW, Sackett DL, Haynes RB, Johnson AL, Gibson ES, Roberts RS. Compliance with antihypertensive drug therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 1978 ;304 :390–403.
- [44] Horne R. Adherence to medication : review of existing research. In : Meyers

L, Midence K, editors. Adherence to treatment in medical conditions. Buffalo, NY, Hardwood ; 1998. p. 285–310.

- [45] Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematical Reviews*. 2008 ;2 :CD000011.
- [46] Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance : a meta-analysis. *Med Care*. 1998 ;36(8) :1138–61.
- [47] Friedman RH, Kazis LE, Jette A, Smith MB, Stollerman J, Torgerson J, et al. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens*. 1996 ;9(4 Pt 1) :285–92.
- [48] Gozlan M. Observance thérapeutique : affaire de tous. *Pharmaceutiques*. 1998 ;58 :73–77.
- [49] Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH. Understanding and improving patient compliance. *Ann Intern Med*. 1984 ;100(2) :258–68.
- [50] Urquhart J. The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't

- working : non-compliance, non-absorption, non-response. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 ;54(2) :212–20.
- [51] Costagliola D, Barberousse Cf. Comment mesurer l'observance ;. In : L'observance aux traitements contre le VIH/sida ; Décembre 2001 Mesure, déterminants, évolution. Agence nationale de recherche sur le sida ; 2001.
- [52] Farmer CK. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther.* 1999 ;21 (6) :1074–90.
- [53] Miller GL, Hays DR. Adherence to combination antiretroviral therapy : synthesis of the literature and clinical implications. *AIDS Read.* 2000 ;10 :177–85.
- [54] Costagliola D, Barberousse C. Faut-il mesurer l'observance dans les essais thérapeutique ? *Le courrier de l'observance thérapeutique.* 2001 ;2(2).
- [55] Girard P, Blaschke TF, Kastrissios H, Sheiner LB. A Markov mixed effect regression model for drug compliance. *Stat Med.* 1998 ;17(20) :2313–33.
- [56] Girard P, Sheiner LB, Kastrissios H, Blaschke TF. Do we need full compliance data for population pharmacokinetic analysis ? *J Pharmacokinet Biopharm.* 1996 ;24(3) :265–82.
- [57] Sun J, Nagaraj HN, Reynolds NR. Discrete stochastic models for compliance

analysis based on an AIDS Clinical Trial Group (ACTG) study. *Biom J.* 2007 ;49(5) :731–41.

[58] Wong D, Modi R, Ramanathan M. Assessment of Markov-dependent stochastic models for drug administration compliance. *Clin Pharmacokinet.* 2003 ;42(2) :193–204.

[59] Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care.* 2004 ;27(5) :1218–24.

[60] Misdrahi D, Llorca PM, Lancon C, Bayle FJ. Compliance in schizophrenia : predictive factors, therapeutical considerations and research implications. *En-céphale.* 2002 ;28(3 Pt 1) :266–72. L'observance dans la schizophrénie : facteurs predictifs, voies de recherches, implications therapeutiques.

[61] Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2005 ;55(5) :616–27.

[62] de Klerk E, van der Linden S, van der Heijde D, Urquhart J. Facilitated analysis of data on drug regimen compliance. *Stat Med.* 1997 ;16(14) :1653–64.

[63] Kruse W. Patient compliance with drug treatment—new perspectives on an old problem. *Clin Investig.* 1992 ;70(2) :163–6.

- [64] Martin-Jiménez T, Baynes RE, Craigmill A, Riviere JE. Extrapolated Withdrawal-Interval Estimator (EWE) Algorithm : A Quantitative Approach to Establishing Extralabel Withdrawal Times. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2002 ;36 :131–137.
- [65] Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Antimicrobial Growth Promoters Used in Animal Feed : Effects of Less Well Known Antibiotics on Gram-Positive Bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2003 ;16, No. 2 :175–188.
- [66] Gonyou HW, Lou Z. Effects of eating space and availability of water in feeders on productivity and eating behavior of grower/finisher pigs. *J Anim Sci.* 2000 ;78 :865–870.
- [67] Meese GBB, Ewbank R. The establishment and nature of the dominance hierarchy in the domesticated pig. *Anim Behav.* 1973 ;21 :326–334.
- [68] Nielsen BL, Lawrence AB, Whittemore CT. Effect of group size on feeding behaviour, social behaviour, and performance of growing pigs using single-space feeders. *Livest Prod Sci.* 1995 ;44 :73–85.
- [69] Otten W, Puppe B, Kanitz E, Schon PC, Stabenow B. Physiological and behavioral effects of different success during social confrontation in pigs with prior dominance experience. *Physiol Behav.* 2002 ;75 :127–133.

- [70] Georgsson L, Svendsen J. Degree of competition at feeding differentially affects behavior and performance of group-housed growing-finishing pigs of different relative weights. *J Anim Sci.* 2002 ;80 :376–383.
- [71] Place G, Laroue F, Marie-Christine MS. Incidence du statut social sur le comportement alimentaire de porcs en croissance dans un système de distribution individuelle informatisé. *Journées Recherche Porcine en France.* 1995 ;27 :183–188.
- [72] Haer LCMd, Merks JWM, Kooper HG, Buiting GAJ, Hattum JAv. A note on the IVOG-station : a feeding station to record the individual food intake of group-housed growing pigs. *Anim Prod.* 1992 ;54 :160–162.
- [73] Haer LCMd, Merks JWM. Patterns of daily food intake in growing pigs. *Anim Prod.* 1992 ;54 :95–104.
- [74] Hsia LG, Wood-Gush DGM. A note on social facilitation and competition in the feeding behaviour of pigs. *Anim Prod.* 1983 ;37 :149–152.
- [75] Otten W, Puppe B, Schon PC, Stabenow B. Effects of dominance and familiarity on behaviour and plasma stress hormones in growing pigs during social confrontation. *Am J Vet Med.* 1999 ;46 :277–292.

- [76] Beilharz RG, Cox DF. Social dominance in swine. *Anim Behav.* 1967 ;15 :117–122.
- [77] Brouns F, Edwards SA. Social rank and feeding behaviour of group-housed sows fed competitively or ad libitum. *Applied animal behaviour science.* 1994 ;39 :225–235.
- [78] Hsia LC, Wood-Gush DGM. Social facilitation in the feeding behaviour of pigs and the effect of rank. *Appl Anim Behav Sci.* 1983/84 ;11 :265–270.
- [79] McBride G, James JW. Social behaviour of domestic animals. IV. Growing Pigs. *Anim Prod.* 1964 ;6(2) :129–139.
- [80] Vargas JV, Craig JV, Hines RH. Effects of feeding systems on social and feeding behavior and performance of finishing pigs. *J Anim Sci.* 1987 ;65 :463–474.
- [81] Wellock IJ, Emmans GC, Kyriazakis I. Predicting the consequences of social stressors on pig food intake and performance. *J Anim Sci.* 2003 ;81 :2995–3007.
- [82] Gonyou HW, Stricklin WR. Effects of floor area allowance and group size on the productivity of growing / finishing pigs. *J Anim Sci.* 1998 ;76 :1326–1330.
- [83] Hyun Y, Ellis M, Johnson RW. Effects of feeder type, allowance, and mixing

on the growth performance and feed intake pattern of growing pigs. *J Anim Sci.* 1998 ;76 :2771–2778.

[84] Wellock IJ, Emmans GC, Kyriazakis I. Modeling the effect of stressors on the performance of populations of pigs. *J Anim Sci.* 2004 ;82 :2442–2450.

[85] Hyun Y, Ellis M, Riskowski G, Johnson RW. Growth performance of pigs subjected to multiple concurrent environmental Stressors. *J Anim Sci.* 1998 ;76 :721–727.

[86] Hansen LL, Hagelso AM. A general survey of environmental influence on the social hierarchy function in pigs. *Acta Agric Scand.* 1980 ;30 :388–389.

[87] Hyun Y, Ellis M. Effect of group size and feeder type on growth performance and feeding patterns in growing pigs. *J Anim Sci.* 2001 ;79 :803–810.

[88] Hyun Y, Ellis M, McKeith FK, Wilson ER. Feed intake pattern of group-housed growing-finishing pigs monitored using a computerized feed intake recording system. *J Anim Sci.* 1997 ;75 :1443–1451.

[89] Hsia LC, Wood-Gush DGM. The temporal patterns of food intake and allelomimetic feeding by pigs of different ages. *Appl Anim Behav Sci.* 1984 ;11 :271–282.



- [90] Knap PW, Roche R, Kolstad K, Pomar C, Luiting P. Characterization of pig genotypes for growth modeling. *J Anim Sci.* 2003 ;81(E. Suppl. 2) :E187–E195.
- [91] Bruininx EMAM, Peet-Schwering CMCVD, Schrama JW, Hartog IAD, Everts H, Beynen AC. The IVOG feeding station : a tool for monitoring the individual feed intake of group-housed weaning pigs. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2001 ;85(3-4) :81.
- [92] Morgan CA, Emmans GC, Tolcamp BJ, Kyriazakis I. Analysis of the feeding behavior of pigs using different models. *Physiol Behav.* 2000 ;68 :395–403.
- [93] Simpson SJ, Ludlow AR. Why locusts start to feed : a comparison of causal factors. *Anim Behav.* 1986 ;34 :480–496.
- [94] Slater PJ, Lester NP. Minimising errors in splitting behaviour into bouts. *Behaviour.* 1982 ;79 :153–161.
- [95] Tolcamp BJ, Kyriazakis I. To split behaviour into bouts, log-transform the intervals. *Anim Behav.* 1999 ;57 :807–817.
- [96] Li J, Petit-Jetté CE, Gohore Bi D, Fenneteau F, Del Castillo R J, Nekka F. Assessing pharmacokinetic variability directly induced by drug intake behaviour

through development of a feeding behaviour-pharmacokinetic model. *J Theor Biol.* 2008 ;251(3) :468–79.

[97] LeMagnen. Hunger. Press U, editor. University Press, Cambridge ; 1985.

[98] Tolkamp BJ, Schweitzer DPN, Kyriazakis I. The biologically relevant unit for the analysis of short-term feeding behavior of dairy cows. *J Dairy Sci.* 2000 ;83 :2057–2068.

[99] Tolkamps BJ, Allcroft DL, Austin EJ, Nielsen BL, Kyriazakis I. Satiety spilt feedings behaviour into bouts. *J Theor Biol.* 1998 ;194 :235–250.

[100] Davis JD. Deterministic and probabilistic control of the behavior of rats ingesting liquid diets. *Am J Physiol.* 1996 ;270(4 Pt 2) :R793–800.

[101] Dürr JW, Monardes HG, Cue RI. Genetic analysis of herd life in Quebec Holsteins using Weibull models. *J Dairy Sci.* 1999 ;82(11) :2503–13.

[102] Yeates MP, Tolkamp BJ, Allcroft DJ, Kyriazakis I. The use of mixed distribution models to determine bout criteria for analysis of animal behaviour. *J Theor Biol.* 2001 ;213 :413–425.

[103] Kenna LA, Labbe L, Barrett JS, Pfister M. Modeling and simulation of adhe-

rence : approaches and applications in therapeutics. *AAPS J.* 2005 ;7(2) :E390–407.

- [104] Li J, Nekka F. A probabilistic approach for the evaluation of pharmacological effect induced by patient irregular drug intake. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2009 ;36(3) :221–38.
- [105] Gabrielsson J, Weiner D. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis : Concepts and Applications.* Swedish Pharmaceutical Press ; 2006.
- [106] Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics.* New York and Basel ; 1982.
- [107] Andersen ME, Clewell HJr, Gargas ML, Smith FA, Reitz RH. Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1987 ;87(2) :185–205.
- [108] Fenneteau F, P P, Nekka F. Physiologically based predictions of the impact of inhibition of intestinal and hepatic metabolism on human pharmacokinetics of CYP3A substrates. *J Pharm Sci.* 2010 ;99(1) :486–514.
- [109] Krishnan K, Clewell HJr, Andersen ME. Physiologically based pharmacokinetic analyses of simple mixtures. *Environ Health Perspect.* 1994 ;102 Suppl 9 :151–5.

- [110] Haddad S, Pelekis M, Krishnan K. A methodology for solving physiologically based pharmacokinetic models without the use of simulation softwares. *Toxicol Lett.* 1996 ;85(2) :113–26.
- [111] Andersen ME, Krishnan K. Physiologically based pharmacokinetics and cancer risk assessment. *Environmental health perspectives.* 1994 ;102 Suppl 1 :103–8.
- [112] Price K, Hadda S, Krishnan K. Physiological modeling of age-specific changes in the pharmacokinetics of organic chemicals in children. *J Toxicol Environ Health Part A.* 2003 ;66(5) :417–33.
- [113] Luttringer O, Theil FP, Poulin P, Schmitt-Hoffmann AH, Guentert TW, Lavé T. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of disposition of epiroprim in humans. *J Pharm Sci.* 2003 ;92(10) :1990–2007.
- [114] Laurin J, Nekka F, Donati F, Varin F. Assuming peripheral elimination : its impact on the estimation of pharmacokinetic parameters of muscle relaxants. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1999 ;27(5) :491–512.
- [115] Li J, Nekka F. A pharmacokinetic formalism explicitly integrating the patient drug compliance. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2007 ;34 :115 ?139.
- [116] Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect

- pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1993 ;21(4) :457–78.
- [117] Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics : application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther.* 1979 ;25(3) :358–71.
- [118] Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res.* 1972 ;5(5) :411–59.
- [119] Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. Springer Science+Business Media Inc. ; 2006.
- [120] Dartois C, Brendel K, Comets E, Laffont CM, Laveille C, Tranchand B, et al. Overview of model-building strategies in population PK/PD analyses : 2002-2004 literature survey. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 ;64(5) :603–12.
- [121] Saltelli A, Tarantola S, Campolongo F, Ratto M. Sensitivity analysis in practice : A guide to assessing Scientific Model. Hardcover, editor. John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester West Sussex PO19 SSQ, England ; April 2004.

- [122] Saltelli A, Ratto M, Tarantola S, Campolongo F. Sensitivity analysis for chemical models. *Chemical Reviews*. 2005 ;105(7) :2811–28.
- [123] Zàdor J, Zsély IG, Turanyi T, Ratto M, Tarantola S, Saltelli A. Local and global uncertainty analyses of a methane flame model. *J Phys Chem A*. 2005 ;109(43) :9795–807.
- [124] Fenneteau F, Li J, Nekka F. Assessing drug distribution in tissues expressing P-glycoprotein using physiologically based pharmacokinetic modeling : identification of important model parameters through global sensitivity analysis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2009 ;36(6) :495–522.
- [125] Frey HC, Patil SR. Identification and review of sensitivity analysis methods. *Risk Anal*. 2002 ;22(3) :553–78.
- [126] Huang Y, Rosenkranz SL, Wu H. Modeling HIV dynamics and antiviral response with consideration of time-varying drug exposures, adherence and phenotypic sensitivity. *Math Biosci*. 2003 ;184(2) :165–86.
- [127] Blesius A, Chabaud S, Cucherat M, Mismetti P, Boissel JP, Nony P. Compliance-guided therapy : a new insight into the potential role of clinical pharmacologists. *Clin Pharmacokinet*. 2006 ;45(1) :95–104.

- [128] Nony P, Boissel JP. Use of sensitivity functions to characterise and compare the forgiveness of drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2002 ;41(5) :371–80.
- [129] Kyriazakis I. *A Quantitative Biology of the Pig.* CABI Pub New York WU, editor. ABI Pub ; 1999.
- [130] Parks JR. *A Theory of Feeding and Growth in Animals.* Springer B, editor. Springer, Berlin ; 1982.
- [131] Del Castillo JR, Elsener J, Martineau GP. Pharmacokinetic modeling of in-feed tetracyclines in pigs using a meta-analytic compartmental approach. *Journal of Swine Health.* 1998 ;6 :189–202.
- [132] Vrijens B, Tousset E, Rode R, Bertz R, Mayer S, Urquhart J. Successful projection of the time course of drug concentration in plasma during a 1-year period from electronically compiled dosing-time data used as input to individually parameterized pharmacokinetic models. *J Clin Pharmacol.* 2005 ;45 :461–467.
- [133] Gupta P, Huttmacher MM, Frame B, Miller R. An alternative method for population pharmacokinetic data analysis under noncompliance. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2008 ;35 :219–233.

- [134] Urquhart J. How much compliance is enough ? *Pharm Res.* 1996;13(1) :10–1.
- [135] Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens : measurement, clinical correlates, economic impact. *Eur Heart J.* 1996 ;17 Suppl A :8–15.
- [136] Boissel JP, Nony P. Using pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships to predict the effect of poor compliance. *Clinical pharmacokinetics.* 2002 ;41(1) :1–6.
- [137] Comté L, Vrijens B, Tousset E, Gérard P, Urquhart J. Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2007 ;34 :549–558.



## **Deuxième partie**

### **Article I**



## **Breakpoint Estimation Accounting for Variability in Pharmacokinetics**

Goue Denis Gohore Bi<sup>1</sup>, Jun Li<sup>1,2</sup>, Fahima Nekka<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec,  
Canada

<sup>2</sup>Centre de recherche mathématiques, Université de Montréal,  
Montréal, Québec, Canada

Publié dans Journal of Theoretical Biology and Medicine, 2009, Juin 26, vol 6, Issue

## 1.1 Abstract

*Background* : Pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) indices are increasingly being used in the microbiological field to assess efficacy of a dosing regimen. Contrary to methods using *MIC*, PK/PD-based methods reflect the *in vivo* conditions and are more predictive of efficacy. Unfortunately, these methods are based on the use of one PK-derived value such as *AUC* or *Cmax* and may thus lead to biased efficiency information when a large variability exists. The aim of the present work was to evaluate the efficacy of a treatment by adjusting classical breakpoints estimation methods to the situation of variable PK profiles. *Methods and results* : We propose here a logical generalisation of the usual *AUC* methods by introducing the “efficiency” of a PK profile which involves the efficacy function as a weight. We formulated these methods for both classes of concentration- and time-dependent antibiotics. Using drug models and *in silico* approaches, we try to give a theoretical basis to characterize the efficiency of a PK profile under *in vivo* conditions. We also used the particular case of variable drug intake to assess the effect of the generated variable PK profiles and the implications for breakpoints estimation. *Conclusion* : Compared to traditional methods, our weighted *AUC* approach gives a more powerful PK/PD link and revealed, through some examples, interesting issues about uniqueness of therapeutic outcome indices and antibiotic resistance problems.

## 1.2 Background

Antimicrobial efficiency and resistance have become a global public health issue and a real challenge for microbiologists, pharmaceutical companies, physicians and other members of the health community. Inadequate antibiotic use promotes the selection of bacteria with decreased susceptibility to antibiotics. The search for new drugs to treat infectious disease, the traditional approach to overcome antibiotic resistance, is becoming more challenging because multiple-resistance is becoming more prevalent among bacteria, and that new targets for antimicrobial antibacterial action remain to discover [1–3]. The development of new antimicrobials antibiotics is a long, costly process, which is placed far second to the development of more lucrative drugs for an aging population. Therefore improving the current use of antibiotics is central to preserving their long-term effectiveness in humans and animals. For public health officials, it is crucial to use susceptibility testing data for surveillance and control of emerging resistance. To collect these data, several susceptibility testing methods, including dilution, disk diffusion and automated instruments system methods are currently used for routine testing in laboratories [1–3]. To interpret the susceptibility testing results, the breakpoint, a discriminating concentration, has been used to define isolates as susceptible, intermediate or resistant [4–6]. For obvious reasons of drug efficacy and antibiotic resistance problems, estimation of breakpoints has be-

come a necessary step of modern microbiology laboratory practice. This breakpoint estimation is performed in a variety of ways ; the most widely used being the minimal inhibitory concentrations (*MIC*), which is the lowest concentration that completely inhibits antimicrobial growth [1, 3, 7]. Although the *MIC* is considered as the gold standard for breakpoint assessment, its main drawback lies in its *in vitro*-based estimation, with no drug disposition information being included. In fact, *MIC* is a threshold value while antibacterial efficacy is a complex result of the dynamic concentration- and time-dependent process. These limitations led professional groups these last decades to make intensive efforts in order to review pharmacokinetic and clinical data and establish suitable drug breakpoints under *in vivo* conditions. One of latest tendencies is to integrate PK/PD indices in order to understand the relevance of drug dose and schedule to efficacy [5, 8–18]. The obtained breakpoints, generally called pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints, refer to the antibacterial concentrations calculated from the knowledge of a PD parameter and the dimension of that parameter for prediction of efficacy *in vivo* [19]. The specific PK/PD indices correlating with bacteriologic efficacy mostly depend on the nature of drug action in terms of bacterial killing, which could be either concentration-dependent or time-dependent [20]. The interest in using PK/PD studies to estimate drug efficacy has greatly increased since the foundation of the International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP)

in 1991 [20]. Whilst these methods are more realistic as they are adapted to the *in vivo* conditions, they still are empirically based, with no theoretical basis or mechanism included. Most importantly, the role of variability between individuals and from other potential sources cannot be explained in a definite way. This situation has clearly restricted further advancement of these approaches. Due to this experimental limitation and complexity of the problem, new approaches should be developed and used for drug evaluation. In this work, we try to give a theoretical basis to characterize the “efficiency” of a PK profile under *in vivo* conditions, which will be supported with *in silico* approaches adopted for the two classes of concentration- and time-dependent antibiotic drugs. In this way, breakpoints can be explained and estimated within the context of standard PK/PD analysis. This paper is organized as follows : In Section 2, we will give a brief review of the two classes of antibiotic drugs and recall the principles of their breakpoint estimation. In Section 3, we propose a logical extension of the known efficacy function in order to define the efficiency of a PK profile. In Section 4, we discuss some nice properties of our new approach and apply it in Section 5 to the particular case of variable drug intake.

## **1.3 Methods**

### **1.3.1 Typical patterns of antimicrobial activity**

Two patterns of antibiotic performance are often used to regroup the antibacterial agents according to their bacterial controlling activities [21–24]. The first pattern, characterized by its concentration-dependent property, refers to drugs whose bacterial killing capacity covers a large range of concentrations and perform in a proportional way to drug concentration levels. The second one, known as time-dependent pattern, is mainly exhibited by drugs with a saturated killing capacity, directly linked to drug exposure time. Despite the large reported number of classes for antimicrobial agents, patterns of antimicrobial activity generally fall into one of these two major patterns [22, 25]. The published work around these two groups of drugs shows the increasing interest that the research community allocates to this important topic. Of particular mention is the increasing popularity of PK/PD-based methods for the prediction and measurement of therapeutic outcomes of these two groups of drugs [20, 26]. Table II.1 gives a summarised overview of the research evolution of antimicrobial agents in terms of their activity patterns and the progress in PK/PD-based methods. In fact, the complex facets of antibacterial activities are not limited to this simple classification. For some antibiotics, such as glycopeptides, a combination of concentration and time of



exposure may both be relevant [26, 27]. The coexistence of bactericidal and bacteriostatic properties of these drugs makes them co-dependent on both concentration and time. Nonetheless, the classification suggested by the ISAP for antibiotics into concentration-dependent and time-dependent, provides an objective basis to judge the antibiotics performance. It is interesting to note that these two patterns can fall within the two extreme cases of antibiotic efficacy, as illustrated by the curves of Figure II.1 [28].

Types or Methods	1970—1980	1981—1990	1991—2000	2001—2008	Drugs or parameters
Time dependent	15	60	104	228	Beta-lactams Macrolides
Concentration dependent	10	80	225	315	Aminoglycosides
PK/PD-based methods	0	20	141	401	$AUC_{24}/MIC$ $C_{max}/MIC$ $CBP, T > MIC$

Tableau II.1 – Report on the antibacterial agents for different activity patterns and methods.

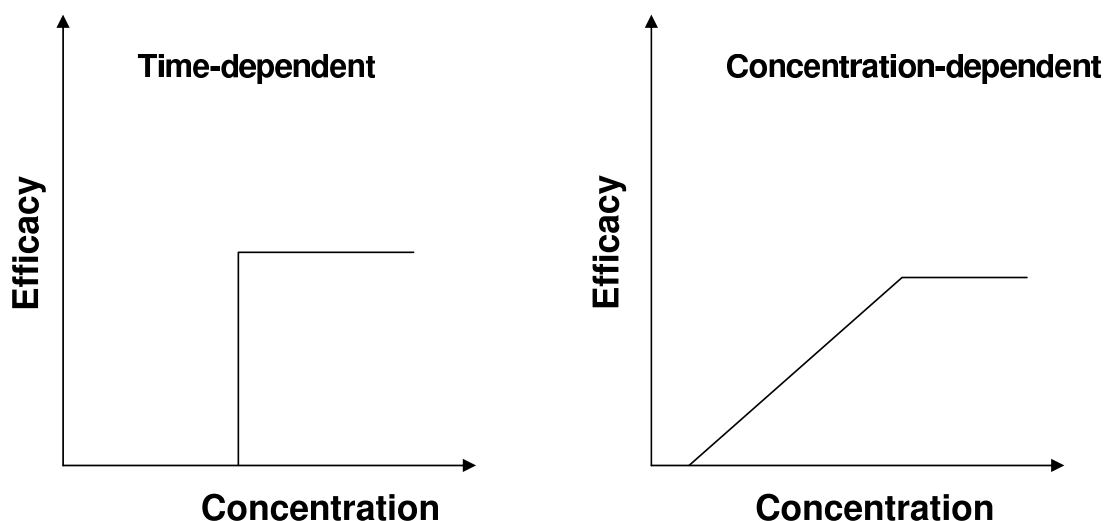


Figure II.1 – Illustration of efficacy vs. concentration of groups of antimicrobial agents.

### 1.3.2 Weighted *AUC* : a Rational Parameter towards the Assessment of PK/PD Efficiency

As mentioned in the introduction, the recently introduced PK/PD-based breakpoints estimation was put forward to overcome drawbacks of threshold criteria, namely *MIC*, which determines the *in vitro* antimicrobial efficacy. However, these PK/PD-based methods use the drug exposure mainly through *AUC* value (the absorbed amount of drug), whereas the variability in drug concentration time course is not integrated. This variability turns to be an important factor in drug efficacy as widely reported [29]. In bioequivalence studies for example, it is frequent to combine *AUC* and *C<sub>max</sub>* to compare PK profiles and thus indirectly assess the expected drug efficacy. There-

fore, relying solely on the use of these PK parameters may not be sufficient to draw reliable conclusions on drug efficacy. To efficiently employ these parameters and optimize their use for specific purposes, we need to adapt them through addition of more information on drug PK/PD properties. *AUC*-based drug efficacy is generally assessed through statistical methods such as scatter plots. Since PK/PD properties are not fully exploited, this relationship between drug efficacy and *AUC* only partially reflects the pharmacological properties. If additional PK/PD properties can be accounted for, the ability of the actual empirical *AUC*-based methods is likely to be improved. Ideally, when a PK/PD relationship can be determined *in vivo*, the power of drug efficacy prediction can be maximized. However, the exact dose-response relationships under *in vivo* situations are not easily accessible. This is the main restriction that prevents full exploration of drug efficacy prediction. Alternatively, combining the *in vitro* efficacy function (*E*)—the laboratory measurable PK/PD relationship—with *AUC*, has the benefit for a better relationship (being more information-loaded) than that of drug efficacy in terms of *AUC*. As we will see, this combination can be considered as an extension of the definition of *AUC*, relating thus to specific information on drug response. In the case of antibiotics, the dose-response or concentration-response curves against a microbial agent, also called killing curves, can more easily be established under *in vitro* conditions. Several functions such as the linear, sigmoid, or logistic, can be used

to describe the drug efficacy [28, 30–32]. For example, consider the drug efficacy  $E$  as the probability function expressing inhibition of bacterial growth as response to antibiotic concentrations. It can be modeled as :

$$E(C(t)) = \frac{E_{max}C^H(t)}{EC_{50}^H + C^H(t)} \quad (\text{II.1})$$

where  $E_{max}$  is the maximum effect (normalized to one here),  $EC_{50}$  the drug concentration that attains 50% of  $E_{max}$ , and  $H$  is the Hill constant [32]. Since this efficacy function carries rich information about the response in terms of concentration, it should and also could be translated under *in vivo* conditions. In fact, the *in vivo* situation can be considered as a composition of a large number of “local” *in vitro* cases. Locally *in vitro* here means that once the antibiotic reaches some place in the body (a target organ for example), it would behave in a similar way as to *in vitro*. In the following, we will include this efficacy function  $E$  into our prediction approach of the drug therapeutic performance and apply it to the case of concentration-dependent antibiotics. To evaluate the performance of a PK profile, we chose for its measurement the expression efficiency,  $Eff$ , and define it as the following :

$$Eff_n(C) = \int_T C^n(t)E(C(t))dt/T \quad (\text{II.2})$$

where again  $E$  is a function related to drug efficacy,  $T$  is the therapeutic duration and  $n = 0, 1, \dots$ . Compared to  $AUC$ ,  $E$  plays here the role of a weighting function. We use it to add the information on the PK/PD relation as an integral part of drug efficiency measurement expressed through Eff. This information can always be updated and integrated for this purpose. For the particular case of  $E = 1$  and  $n = 1$ , we obtain the usual  $AUC$  definition, making thus our newly introduced efficiency function a direct extension of  $AUC$ . As an illustration, we will show how the newly introduced efficiency function can differentiate between PK profiles having the same  $AUC$ . In Figure II.2, the two PK profiles share the same  $AUC$ , while having noticeable different  $AUC_w$ . In fact, this additional information level allows the refinement of drug evaluation and assessment of therapeutic performance.

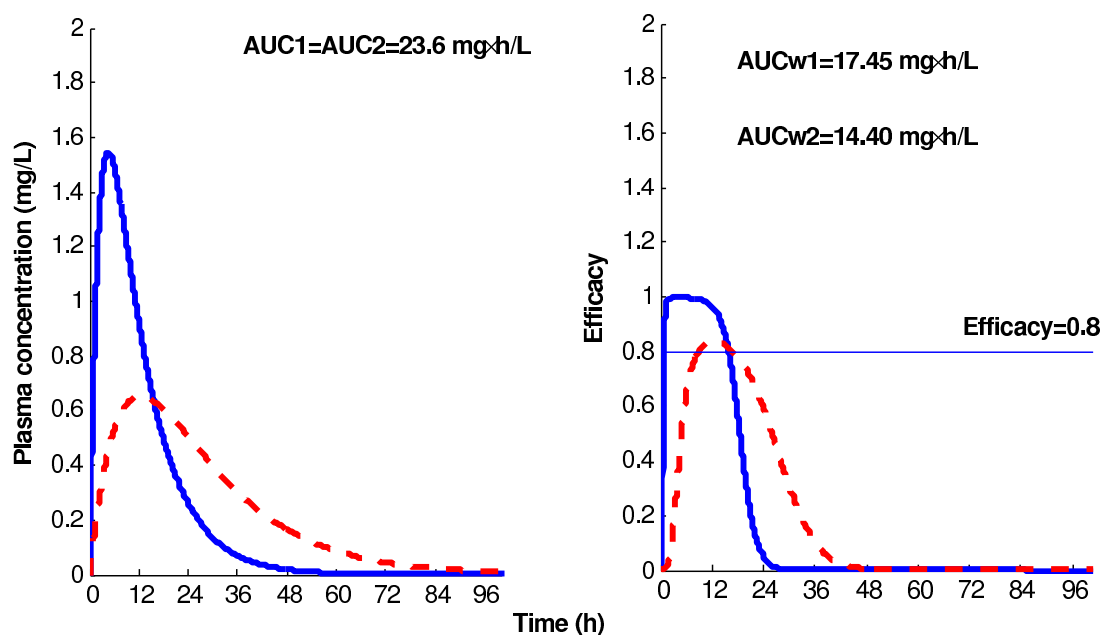


Figure II.2 – Illustration of efficacy vs. efficiency. The left panel depicts two PK profiles having the same  $AUC$ . The solid curve is a zero-order IV while the dashed curve corresponds to an oral dose. The right panel depicts the corresponding efficacy curves vs time, which still carry on the difference in the PK profiles, also translated in the values of the corresponding efficiency  $AUC_w$ . The efficacy of the IV regime lasts for almost the whole therapeutic period (24h) beyond the target efficacy of 0.8 mg.h/L, while the oral regime barely reaches this target.

### 1.3.3 Concentration-dependent antibiotics : weighted $AUC$ method for antimicrobial efficiency

As mentioned, concentration-dependent antimicrobial agents are known to perform in a proportional way with respect to concentration levels. Their efficacy is generally assessed through pharmacokinetic parameters, namely  $AUC$  or  $C_{max}$ . To characterize efficiency of concentration-dependent drugs, we propose to use the first order

version of the efficiency Eff :

$$Eff_1(C) = \int_T C^1(t)E(C(t))dt/T \quad (\text{II.3})$$

We notice that  $Eff_1$  contains information related to both  $AUC$  and concentration variation levels. In this newly proposed formula, these two elements are well integrated to reflect their contribution to the evaluation of drug performance.  $Eff_1$  can thus be considered as an extension of the classical approach. We refer to  $Eff_1$  as the weighted  $AUC$  and denote it by  $AUC_w$ .

#### **1.3.4 Time-dependent antibiotics : an analytic expression for total antimicrobial efficiency**

Efficacy of time-dependent drugs depends on the percentage of time during which the concentration level remains beyond a specific concentration point  $CBP$ , generally called breakpoint.  $CBP$  acts as a threshold value where the drug is considered to be fully effective when its concentration is over this value, while non-effective otherwise (Figure II.1). For time-dependent drugs, we formulate the efficiency as :

$$Eff_0(C) = \int_T C^0(t)E(C(t))dt/T = \int_T \chi\{t: C(t) > C_{BP}\}dt/T \quad (\text{II.4})$$

where  $E = \chi$  is the indicative function. We notice that  $Eff_0$  is simply the cumulative time during which  $C(t)$  remains above the specific concentration point  $C_{BP}$ , which turns out to be exactly the same classic definition for time-dependent efficacy evaluation. However, expressed this way with the explicit reference to the zero-order of the general efficiency  $Eff_n$  function proposed above, helps us to understand the direct relationship of efficiency for different drug groups.

### 1.3.5 Robustness of weighted $AUC$ approach

We will explain and illustrate here some advantageous properties of  $AUC_W$  compared to  $AUC$ . In its integration formula,  $AUC_W$  method incorporates the in vitro efficacy function  $E$ , thus penalising, in an appropriate way, lower drug concentrations. Hence,  $AUC_W$  constitutes an improvement over  $AUC$  since the nonlinearity principle in drug efficiency is respected (Figure II.3, right panel). Also,  $AUC_W$  proves to be robust in terms of the efficacy function  $E$ , which represents an important feature when it comes to its application. Indeed, we have generated  $AUC_W$  for three efficacy functions, namely the linear,  $E_{max}$  and logistic functions. These functions along with the corresponding  $AUC_W$  are plotted in Figure II.3, left and right panels respectively. For



sake of comparison, the  $AUC$  is also depicted on the right panel. This figure shows that the difference between  $AUC$  and  $AUC_W$  is more noticeable than that of the three generated  $AUC_W$ . In the following, we will focus on concentration-dependent antibiotics to illustrate how the newly introduced weighted  $AUC$  method can be used.

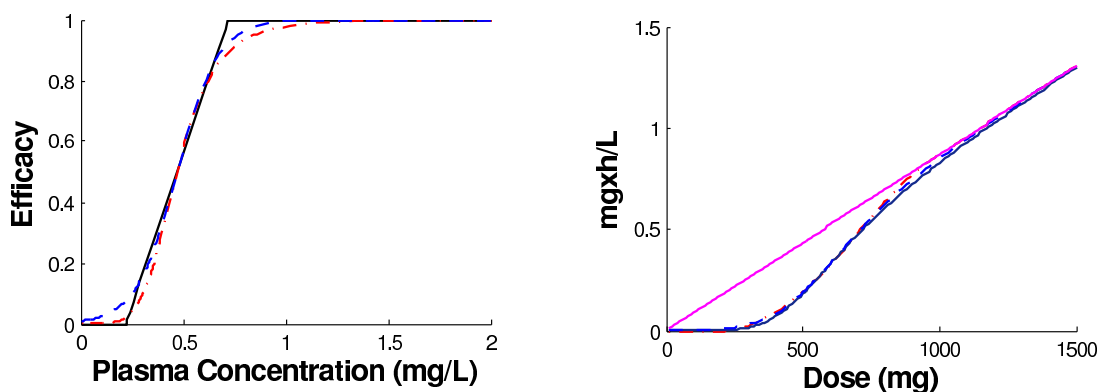


Figure II.3 – Robustness of weighted  $AUC$  method. Left panel represents three efficacy functions  $E$  : solid line for the linear function, broken line for the Emax function and dotted line for the logistic function. The corresponding  $AUC_W$  are plotted in the right panel with respect to concentration, along with  $AUC$  (solid thick line).

## 1.4 Application and results

### 1.4.1 Efficiency equivalence between *in vivo* and *in vitro*

In pharmacology, estimation of drug efficacy is important for optimisation of drug regimen such that the best therapeutic outcome can be achieved. Generally, this estimation should be performed under *in vivo* conditions. Since the variation of drug concentrations within the body is unavoidable, to which some *in vivo*-induced ran-

domness could also be superposed, the *in vivo* estimation of drug efficacy is a complex problem. Microbiologists use *in vitro* based methods for the estimation of antibiotic efficacy. These well controlled *in vitro* studies can result in useful partial predictors of the *in vivo* potency of the drug-microorganism interaction. Very often, efficacy curves in terms of drug concentration are well established *in vitro*. This information makes it possible to set up a certain rule for efficacy equivalence between different real PK profiles such that the efficacy of a drug regimen can be judged objectively. Based on the efficiency function introduced above, two PK profiles are ascertained as *efficiency-equivalent*, i.e.  $PK_1 \Leftrightarrow PK_2$  in efficiency, if and only if they verify the condition :

$$Eff_n(PK_1) = Eff_n(PK_2) \quad (II.5)$$

More precisely, for concentration-dependent drugs, we can try to find a corresponding *in vitro* (constant) equivalent concentration  $C^e$  which is likely to produce the same efficiency provided by a given PK profile. In this case, for a given PK profile  $C(t)$ , the corresponding equivalent *in vitro* concentration  $C^e$  is the solution of the equation :

$$C^e E(C^e) = Eff_n(C(t)). \quad (II.6)$$

For time-dependent drugs, the situation is different. The efficiency is the percentage of time during which the concentration level remains over a specific concentration point  $C_{BP}$ . As *in vitro* concentrations can only have binary efficiency, we have to determine a threshold of time percentage for an effective drug regime. The efficiency of a PK profile can be compared with this threshold to measure its efficacy.

#### **1.4.2 Weighted $AUC$ method and irregular drug intake**

As an application of  $AUC_W$  method, we will consider the case of variability in PK profile generated by irregular drug intake. It is common sense that the deviation between the real drug intake and the ideal prescribed dosing regimen will likely have an impact on the pharmacokinetic profile and eventually drug response. The non-compliance characteristics can be translated into some derived PK/PD parameters and pharmacological indices. In a previous work, we have investigated the impact of animal feeding behaviour on the pharmacokinetics of chlortetracycline (CTC), a widely used antibiotic given usually through animal feed [33]. We have modeled a largely reported animal feeding behaviour and associated it with the CTC disposition model to obtain a feeding behaviour-PK model (FBPK). Using this model, we revealed the PK variability induced by the random drug intake and assessed its main characteristics [33]. In the present paper, we will focus on the estimation of drug efficiency of CTC in

this particular context of irregular drug intake. We have to mention that a similar reasoning and analysis can be accomplished using other sources of variability impacting pharmacokinetics. Since CTC is a concentration-dependant antibiotic widely used in medicated collective therapy, we will base our analysis on the method we propose for this antibiotic class. For the purpose of illustration, we will use the individual FBPK we previously developed [33]. The case of an animal population can be developed by adding the inter-variability to the associated PK parameters. In the following, one should be able to answer the following questions : Can the “efficacy performance” of PK profile be uniquely characterized by its average concentration value ? What is the extent of *in vitro* equivalent concentrations that an average concentration can reach ? Since we only have access to drug concentration in feed, what can we say about the potential efficacy performance of various drug concentrations in feed compared to that of *MIC* ?

### **1.4.3 An advanced PK model integrating the swine feeding behaviour : a FBPK model**

In veterinary medicine, the problem of optimal use can arise for drugs administered through feed, a widely used practice for therapeutic, metaphylactic, or prophylactic treatment of bacterial infections [34]. As a consequence, animal-feeding beha-

viour directly influences systemic exposure to drugs. However, variation in feeding behaviour of animals medicated through feed has been overlooked for more than 50 years, during which feed antibiotic therapy remained empirical. Using the largely reported descriptions of swine feeding behaviour, we have mathematically formulated and integrated this behaviour model into a PK model (FBPK) in order to analyze, in a quantitative way, its influence on systemic exposure to drugs [33]. We include here a brief review of the FBPK model. Complete details about the model and its analysis can be found in a previous work [33]. The feeding behaviour model consists of two typical daily feeding activities : routine peak periods complemented by inter-peak periods of free access to feed. The routine peak periods correspond to intense feeding activities generally referred to as morning and afternoon peaks. Meals consumed between peak periods are referred to as inter-peak meals. Time intervals between two successive inter-peak meals are reported to follow Weibull distribution. Since the animal consumes the feed in a quasi-continuous manner during the peak periods and considering the low elimination rate of CTC, we have modeled the feeding activity

during these periods as an infusion process.

$$C(t) = \begin{cases} 0 & x \geq T_s \\ K \left( \frac{1 - e^{-K_e(t-T_s)}}{K_e} - \frac{1 - e^{-K_a(t-T_s)}}{K_a} \right) & x \geq tx \geq T_e \\ K \left( \frac{1 - e^{-K_e(t-T_e)} - e^{-K_e(t-T_s)}}{K_e} - \frac{e^{-K_a(t-T_e)} - e^{-K_a(t-T_s)}}{K_a} \right) & T_e \geq tx \geq T_e \end{cases} \quad (\text{II.7})$$

$$K = DOSE \times F \frac{K_a}{V(K_a + K_e)} \bar{q} \quad (\text{II.8})$$

where  $[T_s, T_e]$  is the time duration interval of the peak period,  $DOSE$  is the drug concentration mixed in feed, with units in ppm,  $\bar{q}$  is the average ingestion rate,  $F$  is the bioavailability,  $K_a$  and  $K_e$  are the absorption and elimination rates respectively, and  $V$  is the volume of distribution. Inter-peak meals are modeled as individual boluses entering the gastrointestinal tract because of their relative short durations compared to the inter-meal intervals. A two-parameter Weibull distribution is used to account for these irregular feeding events of free access to feed. Figure II.4 illustrates a typical PK profile of an animal receiving 500 ppm of drug mixed through feed.

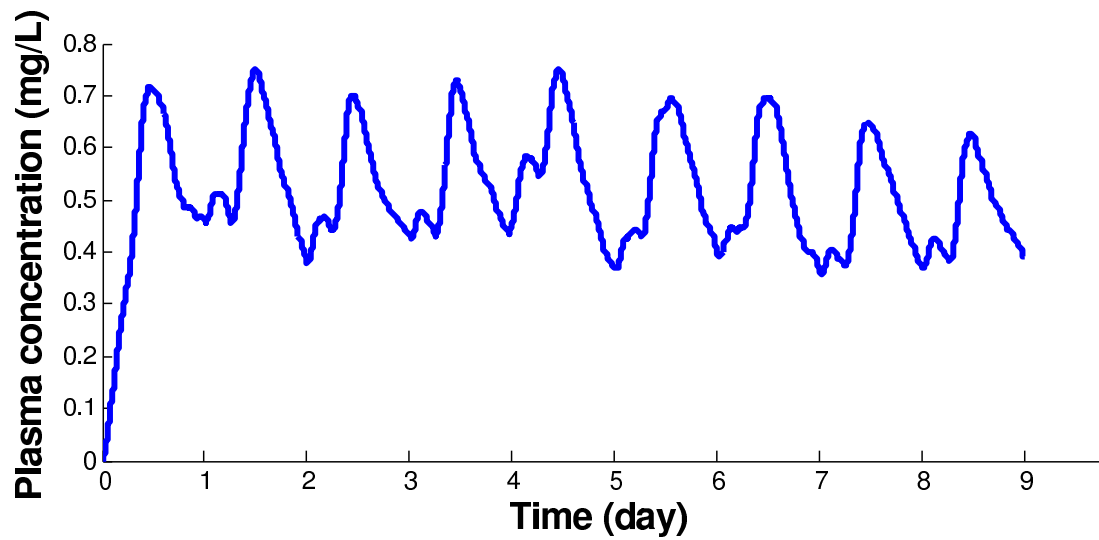


Figure II.4 – A typical plasma drug concentration in the situation of irregular drug intake, with  $DOSE = 500ppm$  of CTC being mixed through animal feed.

#### 1.4.4 Estimation of *MIC* breakpoints in animal populations

By definition, *MIC* breakpoints refer to critical antibacterial drug concentrations that characterize specific antibacterial activities. The values of these *MIC* breakpoints are highly pertinent to the pharmacokinetic properties as well as to the pharmacodynamic killing capacity of these drugs with respect to the peculiar bacteria strains. In clinical setting, *MIC* is considered as an important reference index in choosing effective dose regimens. However, because of the evident large variation of concentration time course and the unavoidable pharmacokinetic variability under the in vivo situation, the true PK/PD relation is generally more complex. Using a single static value of *MIC* for the decision process is susceptible or even misleading. Therefore we have to take into account the dynamic in vivo properties when estimating drug efficacy. In the following, we will use the above developed feeding behaviour-PK model to show how and what kind of breakpoint information one can obtain for an in vivo situation. To do this, we adopt a Monte Carlo approach to generate, for an animal X, possible drug inputs prior to drug disposition. The corresponding concentration time courses are then produced with these drug inputs. To explain our approach, we need to introduce some new concepts and their notations.

- *DOSE* : drug concentration mixed in feed, with unit expressed in ppm



- $\hat{C}_i$  : average over a time duration T of one concentration time course generated with Monte Carlo, it is *AUC*-based
- $\hat{C}$  : global mean of all average concentrations  $\hat{C}_i$
- $\hat{C}_{95\%H}$  : 95% higher mean concentration where 95% of  $\hat{C}_i$  are below this concentration
- $\hat{C}_{95\%L}$  : 95% lower mean concentration where 95% of  $\hat{C}_i$  are beyond this concentration
- $\hat{C}_i^e$  : in vitro equivalent concentration (Eq. 2) of  $C_i(t)$ , where  $0 \leq t \leq T$ , it is *AUC<sub>W</sub>*-based
- $\hat{C}^e$  : global mean of all in vitro equivalent concentrations  $\hat{C}_i^e$
- $\hat{C}_{95\%H}^e$  : 95% higher in vitro equivalent concentrations  $\hat{C}_i^e$  where 95% of are below this concentration
- $\hat{C}_{95\%L}^e$  : 95% lower in vitro equivalent concentrations  $\hat{C}_i^e$  where 95% of  $\hat{C}_i^e$  are beyond this concentration

Using the FBPK model, we are able to estimate the above concentrations versus *DOSE* (Figure II.5) . This figure shows the 95% confidence intervals of *in vitro* equivalent

concentrations  $\hat{C}_i^e$  and average concentrations in terms of *DOSE*. For example, given a *DOSE* = 400 ppm, we obtain  $[\hat{C}_{95\%L}^e, \hat{C}_{95\%H}^e] = [0.417 \text{ mg/L}, 0.450 \text{ mg/L}]$  and  $[\hat{C}_{95\%L}, \hat{C}_{95\%H}] = [0.397 \text{ mg/L}, 0.435 \text{ mg/L}]$ . If we consider that a *DOSE* is at least 95% efficiency-equivalent to an in vitro concentration  $C_{eff}$  by defining that 95% of equivalent in vitro concentrations generated by this *DOSE* is beyond  $C_{eff}$ . In our case, for a given *DOSE*, we have the relationship  $C_{eff} = \hat{C}_{95\%H}^e(DOSE)$  according to this 95% efficiency-equivalence criterion.

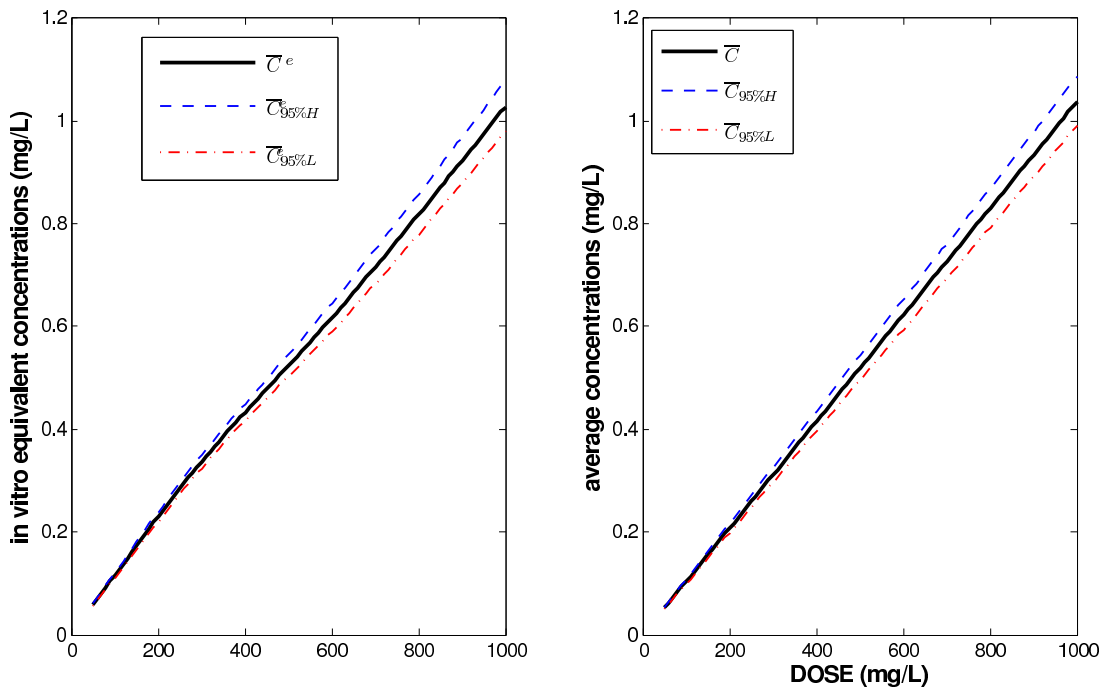


Figure II.5 – .

The left panel shows the in vitro equivalent concentrations versus *DOSE*, the solid, dotted and dash-dot lines are  $\hat{C}^e$ ,  $\hat{C}_{95\%H}^e$ ,  $\hat{C}_{95\%L}^e$  respectively. The right panel shows the average concentrations versus *DOSE*, the solid, dotted and dash-dot lines are respectively.

However, for each *DOSE*, we can also associate a 95% confidence interval of average concentrations represented by  $[\hat{C}_{95\%L}(DOSE), \hat{C}_{95\%H}(DOSE)]$ , as illustrated in the right panel of (Figure II.5). Then for each *at least 95% efficiency-equivalent* *in vitro* concentration  $\hat{C}_{95\%L}^e$ , it corresponds an interval of average concentrations  $[\hat{C}_{95\%L}, \hat{C}_{95\%H}]$ . This clearly indicates that under *in vivo* situations, we have an associated incertitude in average concentrations that may correspond to the same specific PK efficiency value. In other words, the *in vivo* average concentration when used as a breakpoint to indicate the efficacy of a dosing regimen has to be considered only in a probabilistic meaning. This result is reported in Figure II.6. Given a target value  $C^e$  (*in vitro* target), there corresponds a *DOSE* which gives an interval of equivalent concentrations (hence equivalent efficacy) lying above  $C^e$ .

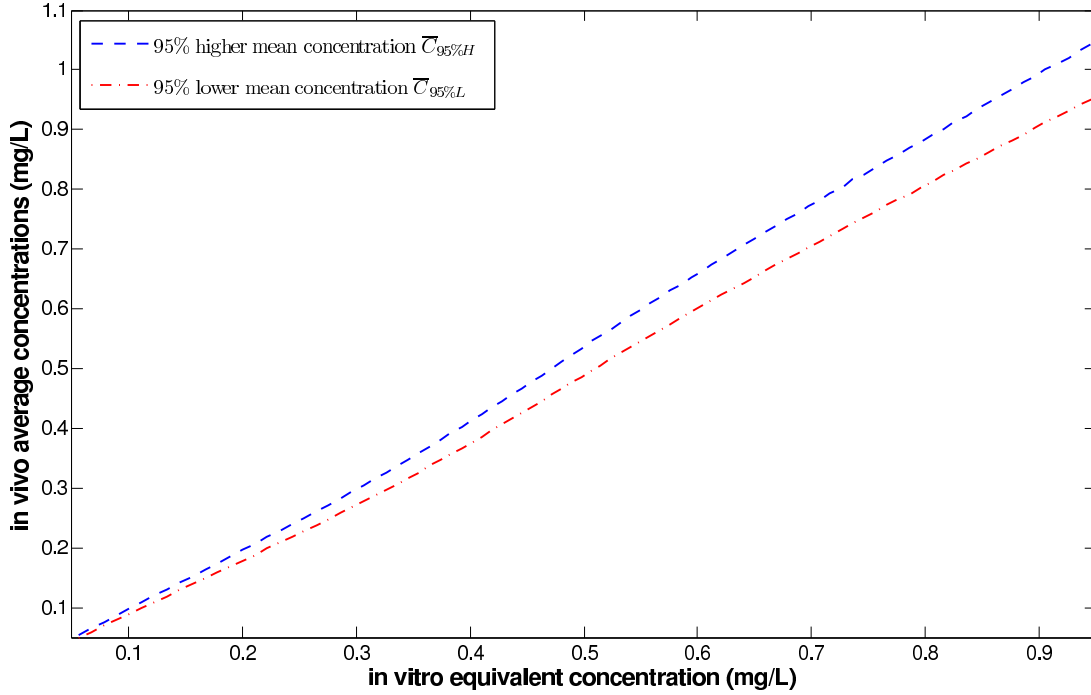


Figure II.6 – *In vivo* mean concentrations versus *in vitro* equivalent concentration.

However, a given average concentration  $\hat{C}$ , which is in fact measured theoretically (using *AUC* for example), may be the result of many different *DOSE*. We can write this corresponding interval as  $[DOSE_{low}, DOSE_{high}]$  in function of  $\hat{C}$ . For  $DOSE_{low}$ , the lowest *in vitro* equivalent concentration that can be attained by  $\hat{C}$  in the sense of 95% probability will be given by  $\hat{C}_{95\%L}^e(DOSE_{low})$ . The same applies for  $DOSE_{high}$ , where the highest *in vitro* equivalent concentration that can be attained by  $\hat{C}$  in the sense of 95% probability is given by  $\hat{C}_{95\%H}^e(DOSE_{high})$ . Hence, for each  $\hat{C}$ , corresponds a whole interval of possible *in vitro* equivalent concentrations given by these

two extreme values and denoted as  $[\hat{C}_{95\%L}^e(DOSE_{low}), \hat{C}_{95\%H}^e(DOSE_{high})]$ . This result is reported in Figure II.7. The illustrated (one-to-one) relationship between  $\hat{C}$  and  $DOSE$  highlights the possibility (need) to dissociate between the average concentration and efficacy, questioning thus the general practice of evaluating efficacy through average concentrations.

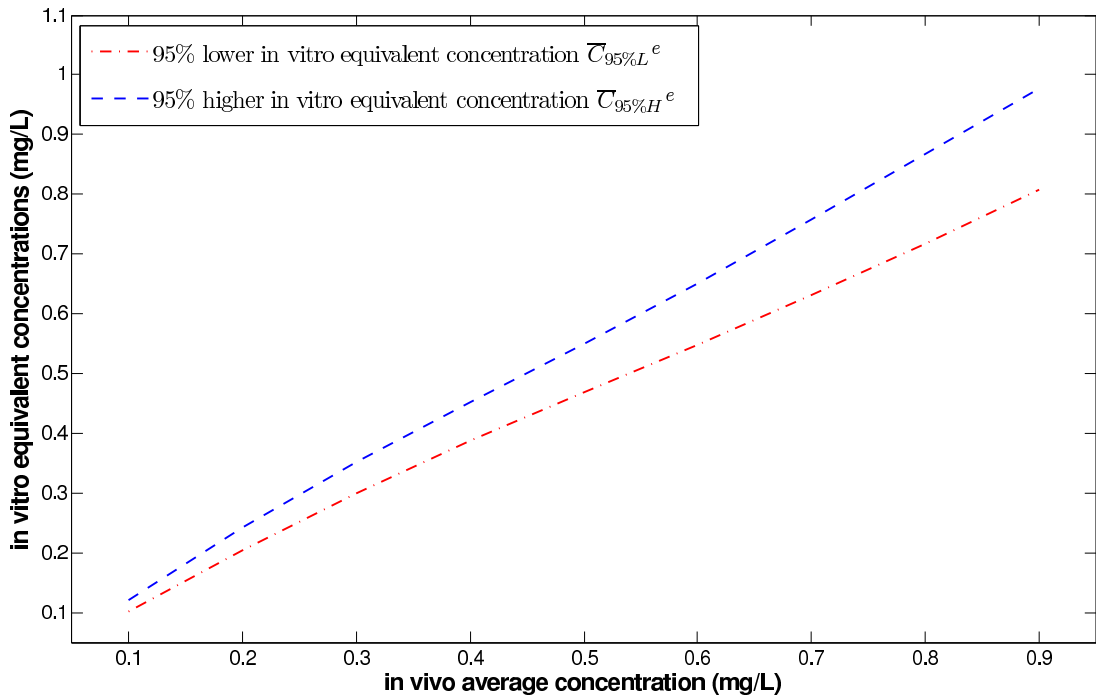


Figure II.7 – *In vitro* equivalent concentrations versus *in vivo* average concentration.

To answer the third question, we consider a  $MIC = 0.5\text{mg/L}$ , which is the breakpoint usually used in practice for the evaluation of CTC efficacy. For different values of  $DOSE$ , we estimate the probability of the *in vitro* equivalent concentrations whose

values are beyond *MIC*. A plot of these probabilities versus *DOSE* is given in Figure II.8. We can see that for low *DOSE* values, it is almost sure that the therapy is non efficient while the inverse occurs for high *DOSE* where success is almost secured. However there is a critical zone of drug concentration in feed (*DOSE*) within which a given *DOSE* has a certain potential of success or failure.

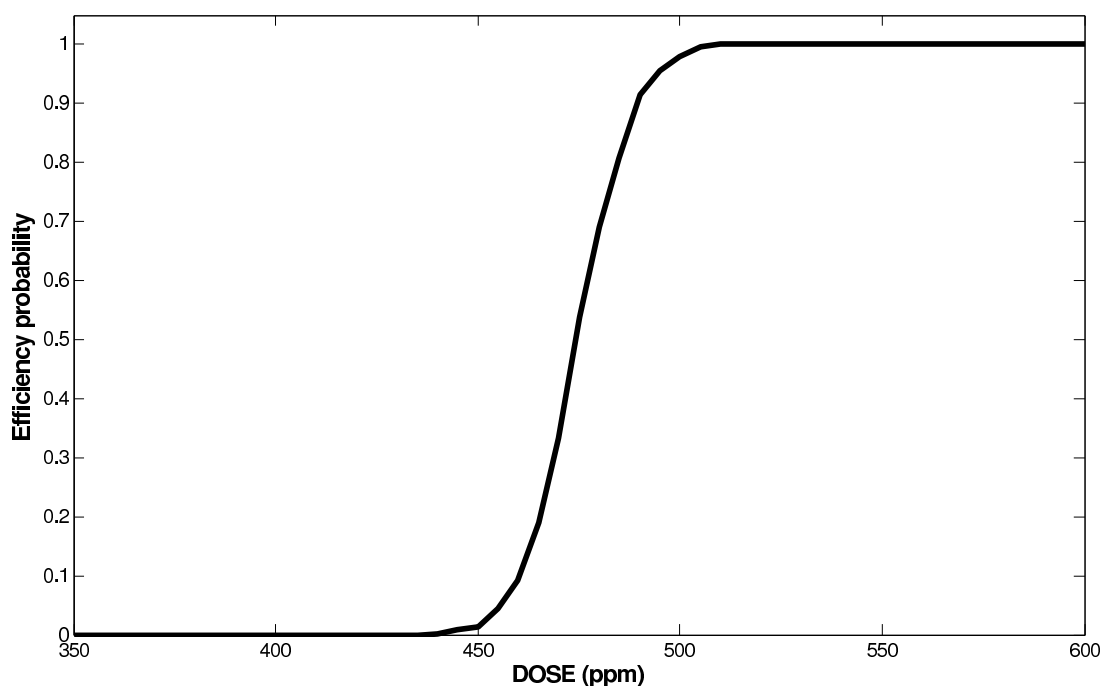


Figure II.8 – Therapeutic success probability across *DOSEs*. *MIC* = 0.5mg/L.

## 1.5 Discussion

Unlike the ideal *in vitro* conditions where major guidelines for drug efficacy are routinely established for stable drug concentrations, it is natural that high variability

arises *in vivo* and thus brings up concerns about the applicability of *in vitro* established principles. This *in vivo* variability may have various origins and forms [27, 35]. One of these sources is of structural nature and is directly linked to drug disposition and elimination processes (generally referred to by Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination, ADME), where the drug concentration time course is often described using ordinary differential equations. These ADME scenario components are generally mimicked, separately, under laboratory conditions but hardly synthesized as a whole. The well known PK parameters such as *AUC* and *C<sub>max</sub>* are specifically designed to resume this drug exposure variation for the PK/PD association. Beyond this structural variability, other pharmacokinetic variability is largely recognized and turns out to be an important influencing factor on drug efficacy. Neglecting variability when assessing therapeutic efficacy may lead to wrong conclusions [33, 36–38]. In the current article, we have shown how, instead of relying solely on *AUC* or other single parameters, the entire (*in vitro* or *in vivo*) pharmacodynamic function should be considered in a more integral way for the evaluation and development of antibiotic treatment protocols. Being concerned with this issue, we directly generalized the classical *AUC*-based methods and render drug evaluation more efficient since it includes richer information on the PK profile.

As a static efficacy-threshold parameter widely used for breakpoint assessment,

*MIC* does not include drug disposition and other potential variability information. In fact, *MIC* is measured under almost deterministic conditions since the *in vitro* variability is likely to be smaller compared to that of *in vivo*. However, antibacterial efficacy is the result of a complex dynamic process which depends on concentration and time. Hence, relying on such *in vitro* values may be risky since real *in vivo* values can spread over a relatively large zone. Generally, these *in vitro* values are used to refer to mean *in vivo* values. However we have seen here that using the average concentration as a reference value can lead to ambiguous interpretation of drug efficacy since various PK profiles are likely to share the same average concentration while having different therapeutic performance. Under *in vivo* conditions, all these parameters should be reconsidered and adapted to reflect this varying situation. In this context, it is thus a common sense to recourse to a probabilistic approach as we illustrated in the examples above.

Another interesting issue that directly arose from our method concerns the bacterial antibiotic resistance. It is known that under exposure of bacteria strains to antibiotics is the main cause of antibiotic resistance. When the traditional exposure indices such as *AUC* or *C<sub>max</sub>*, are used to evaluate drug efficacy, the prediction is linearly linked to antibiotic exposure. Since these derived indices are proportional to dose, the real mechanism of drug killing properties is not incorporated as the linear property re-



mains unchanged either by using drug exposure or dose. In some recent work, a trend in this direction can be noticed [28, 39, 40]. Using our efficiency evaluation approach, we can observe that for low doses, the traditional *AUC*-based method gives optimistic drug efficacy evaluation as the drug killing properties are ignored in its expression form. However, when accounting for killing properties through the efficacy curve as we did in our efficiency formula, we clearly see that the drug efficacy evolves in a slower mode than the corresponding dose. In our example, under 500 ppm *DOSE*, the drug efficiency estimated using our method is half less than that of *AUC*-based method. Hence for lower *DOSE*, it is very possible to be within situations of low efficiency where the risk of antibiotic resistance is higher than can be assessed with traditional methods. These results suggest that further investigation in this direction is needed, especially because lower doses are usually related to irregularity in drug intake, such as drug holidays or antibiotic abuse environment. We believe that more advanced methods should be developed to address this problem. Our approach is one step to address this problem.

Finally, due to the complexity of biological systems, the human body here, as well as the mechanism involved in drug bacteria killing capacities, new methods are being developed every day. Some of them use very sophisticated theories which include every facet of demystified mechanism, others are trying to ignore these complexities

and use elementary mathematics with an empirical philosophy. The former struggle with the applicability of their methods while the latter often lack logistic links to the underlying mechanism. A trade off should be found to balance these tendencies. We think that our article can be an inspiration for progress in this path.

## **1.6 Conclusion**

In this paper, we have proposed a logical generalisation of the classical *AUC* method by introducing the “efficiency” of a PK profile which involves the efficacy function as a weight. We have formulated these methods for both classes of concentration-dependent and time-dependent antibiotics. We illustrated the developed approach using the particular case of variable drug intake. We also have shown how the new approach can overcome some limitations of the classical methods while assessing drug efficacy.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bryskier A. Antimicrobial agents : antibacterials and antifungals / edited by André Bryskier. Washington, D.C. : ASM Press ; 2005.
- [2] Fauchère JL. Bactériologie générale et médicale / Jean-Louis Fauchère, Jean-Loup Avril. Paris : Ellipses ; 2002.
- [3] Robert-Dernuet S. Antibiotiques et antibiogrammes / Sabine Robert-Dernuet ; préface de Michel Laverdiere ; [illustrations, Bertrand Lachance. Paris : Vigot ; 1995.
- [4] Jorgensen JH. Who defines resistance ? The clinical and economic impact of antimicrobial susceptibility testing breakpoints. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004 ;15(2) :105–8.
- [5] MacGowan AP, R W. Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother.* 2001 ;48 :17–28.
- [6] Sahm DF, Thornsberry C, C MD, Jones ME, Karlowky JA. In vitro activities of broad-spectrum cephalosporins against nonmeningeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* : MIC interpretation using NCCLS M100-S12 recommendations. *J Clin Microbiol.* 2002 ;40 :669–674.

- [7] Aliabadi FS, Lees P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of danofloxacin in serum and tissue fluids of goats following intravenous and intramuscular administration. *Am J Vet Res.* 2001 ;62(12) :1979–1989.
- [8] Aliabadi FS, Lees P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of danofloxacin in the calf. *Research in veterinary science.* 2003 ;74 :247–259.
- [9] Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med.* 2004 ;24(2) :477–502.
- [10] Craig WA. Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear Nose Throat J.* 1998 ;77(6 Suppl) :7–11 ; discussion 11–2.
- [11] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters : rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998 ;26(1) :1–10 ; quiz 11–2.
- [12] Drusano GL, Preston SL, Hardalo C, Hare R, Banfield C, Andes D, et al. Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 ;45(1) :13–22.

- [13] Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect.* 2001 ;7(11) :589–96.
- [14] Mouton JW. Why the AUC/MIC ratio should not be used to predict the effects of beta-lactams. *Clin Infect Dis.* 2002 ;35(2) :209–10.
- [15] Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 ;19(4) :355–358.
- [16] Drusano GL. Infection in the intensive care unit : beta-lactamase-mediated resistance among Enterobacteriaceae and optimal antimicrobial dosing. *Clin Infect Dis.* 1998 ;27 Suppl 1 :S111–6. 1058-4838 (Print) Journal Article Review.
- [17] Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis.* 2003 ;7 :S13–20.
- [18] Mouton JW, van Ogtrop M L, Andes D, Craig WA. Use of pharmacodynamic indices to predict efficacy of combination therapy in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 ;43 :2473–2478.
- [19] Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clin Microbiol Rev.* 2007 ;20 :391–408.

- [20] Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2003 ;52 :893–898.
- [21] Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995 ;22(1-2) :89–96.
- [22] Eagle H, Fleischman R, Levy M. "Continuous" vs. "discontinuous" therapy with penicillin ; the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *N Engl J Med.* 1953 ;248(12) :481–8.
- [23] Craig WA. Antibiotic selection factors and description of a hospital-based outpatient antibiotic therapy program in the USA. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995 ;14 :636–642.
- [24] Jaffe HW, Schroeter AL, Reynolds GH, Zaidi AA, Martin JE, Jr JD Thayer. Pharmacokinetic determinants of penicillin cure of gonococcal urethritis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979 ;15 :587–591.
- [25] Shah PM, Junghanns, Stille W. Bactericidal dosie-activity relationships with *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Staph. aureus* (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr.* 1976 ;101(9) :325–8. Dosis-Wirkungs-Beziehung der Bakterizidie bei *E. coli*, *K. pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*.

- [26] Gunderson BW, Ross GH, Ibrahim KH, Rotschafer JC. What do we really know about antibiotic pharmacodynamics ? *Pharmacotherapy*. 2001 ;21 :302S.
- [27] Sheiner LB, Stanski S D R and Vozeh, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics : application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 ;25(3) :358–71.
- [28] Czock D, Keller F. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antimicrobial drug effects. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007 ;34(6) :727–51.
- [29] Muller M, dela Pena A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents : distribution in tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 ;48(5) :1441–53.
- [30] Li J, Petit-Jetté CE, Gohore D Bi, Fenneteau F, Del Castillo JR, Nekka F. Assessing pharmacokinetic variability directly induced by drug intake behaviour through development of a feeding behaviour-pharmacokinetic model. *J Theor Biol*. 2008 ;251(3) :468–79.
- [31] Zhi J, Nightingale CH, Quintiliani R. A pharmacodynamic model for the activity of antibiotics against microorganisms under nonsaturable conditions. *J Pharm Sci*. 1986 ;75(11) :1063–7. 0022-3549 (Print) Journal Article.

- [32] Strenkoski-Nix LC, A F, J SJ, Nix DE. Pharmacodynamic interactions of ciprofloxacin, piperacillin, and piperacillin/tazobactam in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1998 ;38 :1063–1071.
- [33] Ungemach FR, Muller-Bahrtd D, Abraham G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol.* 2006 ;296 Suppl 41 :33–8.
- [34] Myers ED, Branthwaite A. Out-patient compliance with antidepressant medication. *Br J Psychiatry.* 1992 ;160 :83–6.
- [35] Harter JG, Peck CC. Chronobiology. Suggestions for integrating it into drug development. *Ann N Y Acad Sci.* 1991 ;618 :563.
- [36] Corvaisier S, Maire PH, Bouvier d'Yvoire MY, Barbaut X, Bleyzac N, Jelliffe RW. Comparisons between antimicrobial pharmacodynamic indices and bacterial killing as described by using the Zhi model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 ;42(7) :1731–7.
- [37] Li J, Nekka F. A pharmacokinetic formalism explicitly integrating the patient drug compliance. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2007 ;34 :115–139.



- [38] Sheiner LB, Steimer JL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000 ;40 :67–95.
- [39] Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyclines. *J Antimicrob Chemother.* 2006 ;58(2) :256–65.
- [40] Lipsitch M, Levin BR. The population dynamics of antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 ;41(2) :363–73. 0066-4804 (Print) Journal Article.



## **Troisième partie**

### **Article II**



# **Optimal Blood Sampling Strategy for Collective Therapy in Factory Farming**

Goue Denis Gohore Bi<sup>1</sup>, Charlotte Sneider<sup>3</sup>, Jun Li<sup>1,2</sup>  
Fahima Nekka<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec,  
Canada

<sup>2</sup>Centre de recherche mathématiques, Université de Montréal,  
Montréal, Québec, Canada

<sup>3</sup>Université de Nante, France

**Abstract**

Collective therapy through feed is a widespread practice in factory farming, especially in swine breeding. Interaction between animals, which is believed to be a major source of variability in animal drug exposure, highly influences therapeutic outcomes. The traditional compartmental PK/PD modeling adopted for these studies often generate erroneous results.

In order to get a true picture of the drug exposure of the group of animals, reliable blood samplings are important. In this work, we aim to develop a modeling and simulation (M&S) based strategy to optimize the blood sampling times by taking into account the reported animals interactions fed in groups. for variation in PK profiles among animals with medicated feed. To carry out the M&S approach, we first modeled the collective feeding behaviour (CFB) of animals using our previously developed individual model along with available literature data. Then, we combined this feed behaviour model with usual pharmacokinetic models to yield an integrative model that we named the collective feeding behaviour pharmacokinetic model (CFBPK). Three categories of animals within a group, namely Dominant, Intermediate and Subordinate, are considered to generate various typical PK profiles using the CFBPK model.

Based on the generated PK profiles, we developed three strategies to characterize the best sampling times, one is purely a probabilistic approach, while the other two are

statistically based. Different sampling times have been identified upon their suitability to farm practice.

**KEY WORDS** : Collective feeding behaviour ; sampling times ; pharmacokinetics ; simulation

## 1.1 Introduction

Antibiotic therapy is the major practice to prevent and cure diseases in groups of animals. Currently, it is collectively applied in a metaphylactic way through feed for practical and economical reasons. Unlike the individual therapy, collective therapy does not require additional human resources and is considered to be less painful or stressful for animals [1]. However, because of high competition between animals kept in groups, literature on collective feeding behaviour raises concerns about the hypothesis of equal access to feed. Indeed, this competition can lead to the establishment of a relatively stable social hierarchy. Animals of different statuses have different feeding behaviour. In other words, an effective feeding strategy should be adapted to animals feeding behaviour within the group. Despite this evidence, animal collective therapy remains a common practice widely used during the fattening stage. The assumption behind this practice is the homogeneity of therapy outcomes for all group members regardless the individual animal. However, similarly to compliance problem in human therapy, animal feeding behaviour can profoundly alter drug plasma concentrations and consequently influences therapeutic outcomes. Specifically, animal collective therapy carried out through diet can cause high variability in drug intake and consequently, in the pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) profiles. This was reported in a PK study carried out in pigs treated with medicated drug, where the authors



noted the inability to carry out a direct compartmental model study to estimate PK parameters [2]. Such a study would require taking into account the specific feeding behaviour adopted by each animal as a random effect, that we combine with the PK model to allow the relevant PK/PD parameters to be estimated.

Nowadays, this approach can be achieved due to the accessibility of individual feeding data obtained from electronic feeders (IVOG) [3], along with suitable mathematical methods. In other words, it is possible to link animal drug intake history with therapeutic outcomes, and subsequently predict the optimal blood sampling times.

This study aims to propose algorithms for the identification of the best blood sampling times during the PK/PD study accounting for social structure induced variability in drug intake. To achieve this objective, we developed a competition model that simulates the feed access for each animal according to its social rank in the group. Then we combined this competition model with a PK model to generate the individual plasma concentration profiles of chlortetracycline (CTC).

Analysis of these PK profiles allowed us to optimize and determine best sampling times in grouped pigs where staggered sampling is required to avoid stress, which can be fatal to animal.

## **1.2 Materials and methods**

### **1.2.1 Global approach**

In a first step, we developed a model consisting of two components : the collective feeding behaviour model generates drug intake patterns and constitutes the input for the second model that describes the drug disposition. In a second step, we developed three algorithms to analyze the PK profiles in order to estimate the optimal blood sampling schedule for a PK/PD study.

### **1.2.2 Approach of collective feeding behaviour model**

A review of feeding behaviour indicated that two typical swine feeding activities are commonly reported in literature. Two peak periods where pigs get their partial feed (70%) are mainly characterized by intense competition between animals [4, 5] and separated by multiple small meals (amount of 20-50g) known as the inter-peak periods. We have previously developed a feeding behaviour PK model at the individual level based on this reported scenario [6].

#### **1.2.2.1 Peak period**

Peak periods correspond to the rush of feeding activity where competition takes place between animals for their access to feed. We have previously modeled individual

feeding behaviour in swine with a constant ingestion rate during these peak periods [6]. In the case of collective feeding, during the peak periods, an animal accesses the feed according to its social rank within the group. Therefore, the ingestion rate varies over time and all pigs have a chance to access feed. In our modeling approach, during the peak period, we assume that only one pig accesses feed at a time and once this meal is finished, it will not compete for the subsequent meals. As soon as one pig finishes, all the others will compete for the feed and so on. In our simulation, we defined two distinct peak periods as reported in the literature : one in the morning, from 8 :00 AM to 9 :00 AM ; another peak occurs during the afternoon, from 2 :00 PM to 4 :00 PM. In fact, these periods seem to be largely influenced by farm workers' daily schedules [4, 5]. The main parameter for this period is the probability of the animal to access feed. Values of these probabilities are taken from Place et al. [5].

To account for the variability of animal's aggressiveness over the competition period, we use different probabilities to simulate animals competitions. However, the linearity of social rank remains constant over time, e.g. a dominant animal can never become intermediate or subordinate. This assumption is close to the experimental findings where dominant individuals continue to access feed more than the others even when they are already fed up [7]. During these competition periods, the meals are taken very frequently, and the animal has the intention to permanently occupy

the feeder. Its average feed intake rate is proportional to its competitive ability. We considered these meals as one common large meal taken in a continuous way with an average ingestion rate calculated as :

$$Q_i = y_i \frac{l_i q_i}{\sum_{j=1} y_j l_j} \quad (\text{III.1})$$

where  $y_i$  represents the probability to access feed,  $l_i$  the total visit length over the peak period,  $q_i$  the individual feed intake, for  $i = 1, 2, 3$ .

### 1.2.3 Inter-peak period

As mentioned above, peak periods are separated by multiple small meals, which are mainly related to the social constraint in the group. During the inter-peak period, animal feeding behaviour depends on its satiety state and not on other animals. Our approach to model the inter-peak feeding behaviour is based on reported data. First, we use Weibull distribution to model the variation of dosing intervals as in the case of individual feeding behaviour model [6]. The use of this distribution is based on its skewed form, which effectively describes the asymmetrical shape of the distribution and is consistent with the satiety principle [8–13]. Intervals between two consecutive meals are thus generated according to the statistical distribution (Weibull distribution)

and are more widely spaced at night than during the day. Indeed, high feeding activities are reported to occur during the daytime (around 70% of total feed intake) and low feeding activities at night (around 30%) [14, 15].

Therefore, we characterize the daytime and night-time feeding activities by two distinct Weibull distributions. Parameters (shapes and scales) of these both distributions were determined by the nycthemeral feeding activities ratio (70 :30) mentioned above and according to the reported initial Weibull distribution parameters [9]. For this part of the model, we adopt the “first come first served” principle where a pig has to wait for its turn if the feeder is occupied. The important parameters of the whole collective feeding behaviour model are drawn from the relevant feeding behaviour literature and the main parameters are : ingestion rates and visit durations.

#### **1.2.4 Pharmacokinetic model**

##### **1.2.4.1 The choice of antibiotic : chlortetracycline**

To get a further insight on the impact of collective feeding behaviour on the pharmacokinetic profiles, we used chlortetracycline (CTC) as a drug model. This choice is motivated by the wide use of CTC in veterinary medicine to cure and prevent infection in animals. Moreover, its relevant pharmacokinetic parameters are abundantly available in the literature. In the present work, the main pharmacokinetic parameters

are taken from [16].

#### 1.2.4.2 CFBPK model

The amount and frequency of drug intake directly depend on the animals' collective feeding behaviour. This CFB is linked to the drug disposition model to become a combined model that we named CFBPK model. Indeed, such a model includes two components : a stochastic sub-model and a deterministic sub-model. In this CFBPK model, the PK part is the usual deterministic approach which describes the CTC pharmacokinetic process. As described in the literature, we used one-compartment open model with first-order absorption and elimination rates. This model is divided into two subsequent ones : feed absorption in a gastro-intestinal compartment and then systemic circulation within the central compartment. The pharmacokinetic process can be described as follows :

$$\frac{dA_{GI}}{dt} = Q - K_a \times A_{GI} \quad (\text{III.2})$$

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{K_a \times A_{GI}}{V_d} - K_e \times C_p \quad (\text{III.3})$$

where  $A_{GI}$  is the amount of CTC residing in gastro-intestinal compartment and  $C_p$  its plasma concentration.  $V_d$  refers to the plasma apparent volume of distribution,  $K_a$

the elimination rate of gastro-intestinal compartment as well as the absorption rate of central compartment,  $K_e$  the elimination constant of the plasma concentration and  $Q$  represents the drug intake rate.

All pharmacokinetic parameters of this sub-model are kept similar and constant for all animals so that variations which occur on output variables are only caused by the collective feeding behaviour. This deterministic PK model is preceded by the feeding behaviour model described below. Indeed, in the whole model, the input of the PK model is the output of the collective feeding behaviour model (CFB). The mathematical expression of the CFBPK model can be resolved analytically or numerically depending on the feeding activity.

We described the CFBPK model for each pig based on its peak period intake that begins at time  $T_s$  and ends at  $T_e$  as follows :

$$C(t) = \begin{cases} 0 & t \geq T_s \\ K \left( \frac{1 - e^{-K_e(t-T_s)}}{K_e} - \frac{1 - e^{-K_a(t-T_s)}}{K_a} \right) & T_s \leq t \leq T_e \\ K \left( \frac{1 - e^{-K_e(t-T_e)} - e^{-K_e(t-T_s)}}{K_e} - \frac{e^{-K_a(t-T_e)} - e^{-K_a(t-T_s)}}{K_e} \right) & T_e \leq t \end{cases} \quad (\text{III.4})$$

$$K = DOSE \times F \frac{K_a}{V(K_a + K_e)} \bar{q} \quad (\text{III.5})$$

where  $[T_s, T_e]$  is the time duration interval of the peak period,  $DOSE$  is the drug

concentration mixed in feed, with units in ppm,  $\bar{q}$  is the average ingestion rate,  $F$  is the bioavailability,  $K_a$  and  $K_e$  are the absorption and elimination rates respectively, and  $V_d$  is the volume of distribution. Due to the random features, the inter-peak sub-model cannot be resolved analytically, hence we adopt an *in silico* approach for this period.

### **1.2.5 CFB and blood sampling strategy**

Blood sampling is an important part of the animal's monitoring process on farms. However, the number of samplings has to be kept as minimum as possible in group-housed animals in order to preserve their well-being. Badly chosen sampling times can lead to erroneous estimates of PK parameters, thus drug efficacy [2]. In the following, we propose three methods : one is based on the relevant equivalence probability and the other two use statistical characteristics of mean and median.



		<b>Dominant</b>	<b>Intermediate</b>	<b>Subordinate</b>
PK	$F$	0.27	0.27	0.27
	$K_a$ ( $min^{-1}$ )	0.0063	0.0063	0.0063
	$K_e$ ( $min^{-1}$ )	0.0024	0.0024	0.0024
	$V_d$ ( $L/kg$ )	3.06	3.06	3.06
CBF	$y$	0.6	0.3	0.1
	$l$ ( $min$ )	4	4	6
	$q$ ( $g \cdot min^{-1}$ )	13.9	16.4	17.4
	$c$	2.1	2.1	2.1
	$U$	113	133	133
	$\mu$ ( $min$ )	100	100	100
	$\sigma$ ( $min$ )	50	50	50

Tableau III.1 – CBFPK parameters :  $y$  is the probability to access the feeder,  $l$  is the visit length,  $q$  is the ingestion rate,  $c$  is the shape parameter,  $\mu$  represents the mean,  $U$  is the Scale parameter and  $\sigma$  is the standard deviation, PK parameters are defined above section 1.2.4.2. Data from Morgan and al. and Yeates and al. [10, 13].

### 1.2.5.1 Probabilistic method

We verified the exact time where the relative concentrations obtained from each sub-group of animals reflect hierarchical dominance rank. To do this, we :

- choose a daily sampling hour (H), for example, we decide to sample at 8 :00 AM every day for 100 days ;
- calculate mean concentrations of this specific time for the three animals ( $\bar{C}$ ) using both feeding scenarios ;
- calculate equivalence probabilities from these mean concentrations (see Eq. III.7 below) ;

- calculate the best sampling time as the time for which the equivalence probabilities are closer to the usual probabilities used for simulation.

Assume the relationship between the probabilities and the average concentration as follow :

$$\frac{\bar{C}_i^H(t)}{\sum_j \bar{C}_j^H(t)} = \frac{\gamma_i(H)\lambda_i\tau_i}{\sum_j \gamma_j(H)\lambda_j\tau_j} \quad (\text{III.6})$$

Since the sum of equivalence probabilities is equal to unity, equivalence probability for a specific time can be computed as follow :

$$\gamma_i(H) = \frac{\bar{C}_i^H \prod_{\substack{j \in I \\ j \neq i}} \lambda_j \tau_j}{\sum_{k \in I} \bar{C}_k^H \prod_{\substack{j \in I \\ j \neq k}} \lambda_j \tau_j} \quad (\text{III.7})$$

where  $I = \{1, 2, 3\}$ . Then, from equivalence probabilities we estimate the best sampling time when the sum of differences between the true probability and equivalence probabilities is the minimum . Therefore the best blood sampling time can be calculated as follows :

$$H_{OP} = \arg \min_H \sum_j \left| \frac{P_j - \gamma_j(H)}{P_j} \right|. \quad (\text{III.8})$$

### 1.2.5.2 Statistic approach

To estimate the best sampling times, we use two approaches in which the first is based on the mean, and therefore termed “mean method”, and the second is based on the percentile and therefore termed “percentile method”. These methods are based on the same algorithms as in the equivalence probability method. Indeed, we have :

- calculate the daily average concentration ( $\bar{C}$ ) or daily percentile ( $\overline{Prct}$ );
- choose a daily sampling hour (H);
- calculate the mean concentration of this specific time ( $\hat{C}(t)$ ) or percentile of this specific time ( $\widehat{Prct}(t)$ ) for three animals;
- calculate the best sampling time for which  $\hat{C}(t)$  ( $\widehat{Prct}(t)$ ) is the closest to the  $\bar{C}$  ( $\overline{Prct}$ );
- estimate the best sampling time as the time when the minimum of the sum of differences between  $\bar{C}$  and  $\hat{C}(t)$  ( $\overline{Prct}$  and  $\widehat{Prct}(t)$ ) is attained. Therefore the best blood sampling time can be calculated as follows :

$$H_{OP} = \arg \min_H \sum_i \left| \frac{\bar{C} - \hat{C}_H(t)}{\bar{C}} \right|. \quad (\text{III.9})$$

### **1.2.6 Scenarios and simulations**

We estimated the impact of each feeding activity on each animal in order to suggest appropriate therapy schedules. In other words, for each different feeding activity, we examined the inter-individual variability of the pharmacokinetic profiles for each sub-group of pigs medicated through feed. To do this, we evaluated various scenarios. Firstly, we assessed the influence of the peak and inter-peak period on the PK profiles separately. In this case, we assumed that all animals were fed only during the competition period or during the inter-peak period. Secondly, we combined both feeding patterns to build a model which describes the actual collective feeding behaviour where competition and no competition take place successively. In all cases, to simplify the model, we limited our simulation to three pigs, with each animal representing one sub-group (dominant, intermediate and subordinate). We used the final model to estimate drug efficiency and identify the best blood sampling times.

Simulations and calculations in this paper were performed using MATLAB 7.1.

### **1.2.7 Statistical analyses**

Descriptive statistics were performed on simulated data in order to estimate mean and standard deviation of various parameters.

## 1.3 Results

### 1.3.1 Impact of different feeding activities on the PK profiles

Figure III.1 reports the three concentration profiles generated over 7 days when only peak periods are considered. We note that for all animals, their profiles of concentrations have similar shapes but differ in amplitude. Indeed, although relative amplitudes computed as the ratio of the difference of maximum and minimum concentrations to maximum concentration ( $(C_{max} - C_{min})/C_{max}$ ) is the same for all animals (0.77), the maximal concentrations ( $C_{max}$ ) differ dramatically among pigs. These concentrations correlate with dominance rank, from 0.3 mg/L in subordinate animals to 0.64 mg/L in dominant individuals. In terms of therapeutic success, we could conclude that subordinate animals, which have the lowest plasma concentration are less protected than animals from other groups when only the competition periods are considered. Conversely, from the toxicological point of view, dominant animals are more risky to be intoxicated due to their highest peak concentrations. Since all animals have the similar profiles, a proportionality relationship could exist between the social rank and concentration levels. Indeed, a relationship between concentrations and parameters of feeding behaviour could be established as follows :

$$\frac{C_i(t)}{\sum_j C_j(t)} = \frac{\bar{\tau}_i}{\sum_j \bar{\tau}_j} = \frac{\gamma_i \lambda_i \tau_i}{\sum_j \gamma_j \lambda_j \tau_j}, \quad \forall t, i \quad (\text{III.10})$$

where  $C_i(t)$  is the plasma concentration for the animal  $i$  at time  $t$ ,  $\lambda_i$  is the visit duration,  $\tau_i$  is the feed intake rate which represents the probability to access feed. Therefore, knowing the drug concentration time course during this period and the feeding behaviour parameters, it would be easy to estimate the probability to access feed for each animal as mentioned in Section 1.2.5.1.

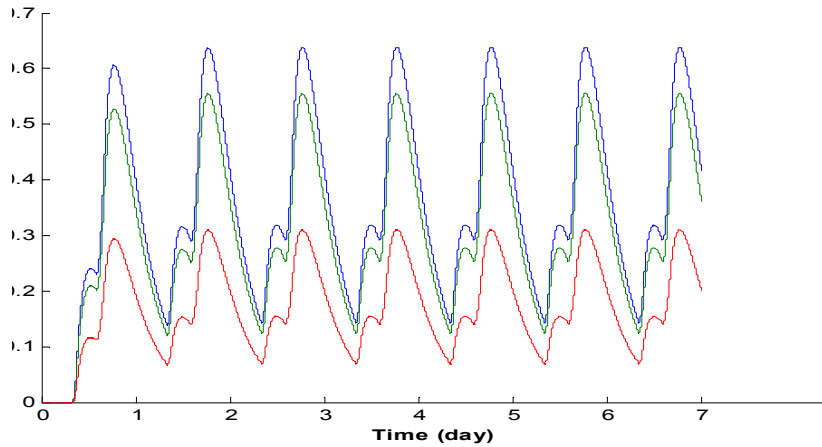


Figure III.1 – Profile of plasma concentrations of CTC when only peak periods are considered. Dominant (blue line), Intermediate (green line) and subordinate (red line).

Figure III.2 displays the profiles of drug plasma concentrations for three animals when only inter-periods are considered. We note that steady state concentrations are observed after 24-h in all groups ( $0.22\text{mg/L}$ ,  $0.26\text{mg/L}$ , and  $0.45\text{mg/L}$  for dominant,

intermediate and subordinate, respectively). The high concentrations observed in subordinate pigs are due to their elevated ingestion rate and long visit time. Contrary to the peak period, this period seems to contribute to the therapy success in the subordinate animals. In all cases, with almost smoothed curves obtained in all animals, this period is likely to be more suitable in terms of therapeutic success than situations of large fluctuation of concentrations such as those observed during peak periods. The average number of meals simulated is around 11 for all animals.

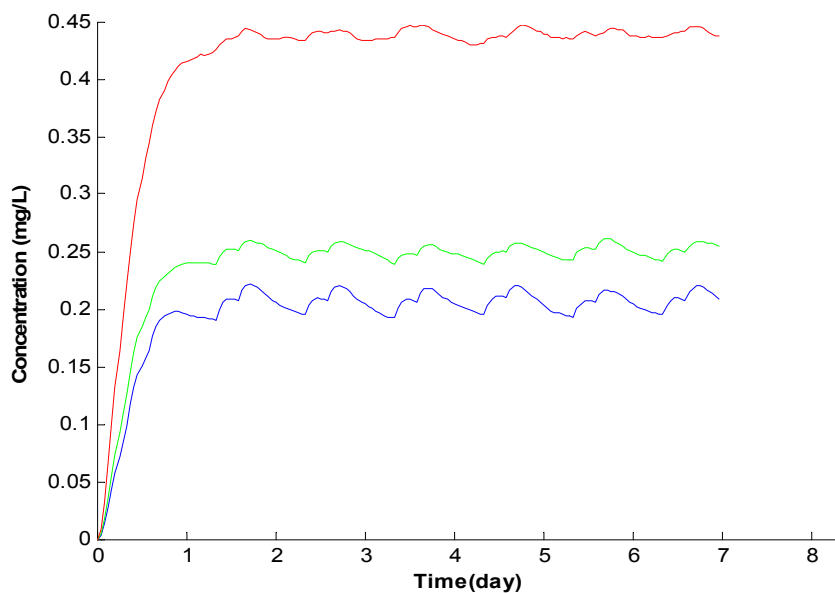


Figure III.2 – Profile of average plasma concentrations of CTC following 1000 simulations when only inter-peak periods are considered. Dominant (blue line), Intermediate (green line) and Subordinate (red line).

When both feeding activity patterns are merged to mimic realistic feeding practices, average plasma concentration profiles appear to differ among animals contrary to those we have observed for periods separately considered (peak and inter-peak periods). Indeed, in Figure III.3, we note that the dominant animal, which takes most of its meals during peak periods, has the highest amplitude of concentrations. Conversely, the subordinate animal which eats more during inter-peak periods has a relatively small fluctuation. The relative amplitudes are 59%, 53% and 25% for Dominant (D), Intermediate (I), and Subordinate (S), respectively and are smaller than those we calculated during the peak period (77%). We note that compared to scenario I (peak period), these relative amplitudes have decreased to 23%, 31% and 67% for Dominant, Intermediate, and Subordinate, respectively. These results indicate that the whole profile of concentrations is more influenced by the peak period in dominant animals while it is governed by the inter-peak period in subordinate animals. Moreover, we note that, unlike in peak periods, the relationship between concentrations and parameters of feeding behaviour is disrupted. Indeed, we cannot classify animals according to the relative concentration because, at different times, the concentration of dominant animal ( $C_D$ ) can be either lower or higher than that of intermediate ( $C_I$ ) and subordinate ( $C_S$ ) animals. For instance, at 6 :00 PM, we can have  $C_D > C_I > C_S$  whereas at 10 :00 AM the levels of these concentrations became  $C_S > C_D > C_I$ . This large variation



in PK profiles could lead to erroneous PK parameter estimation.

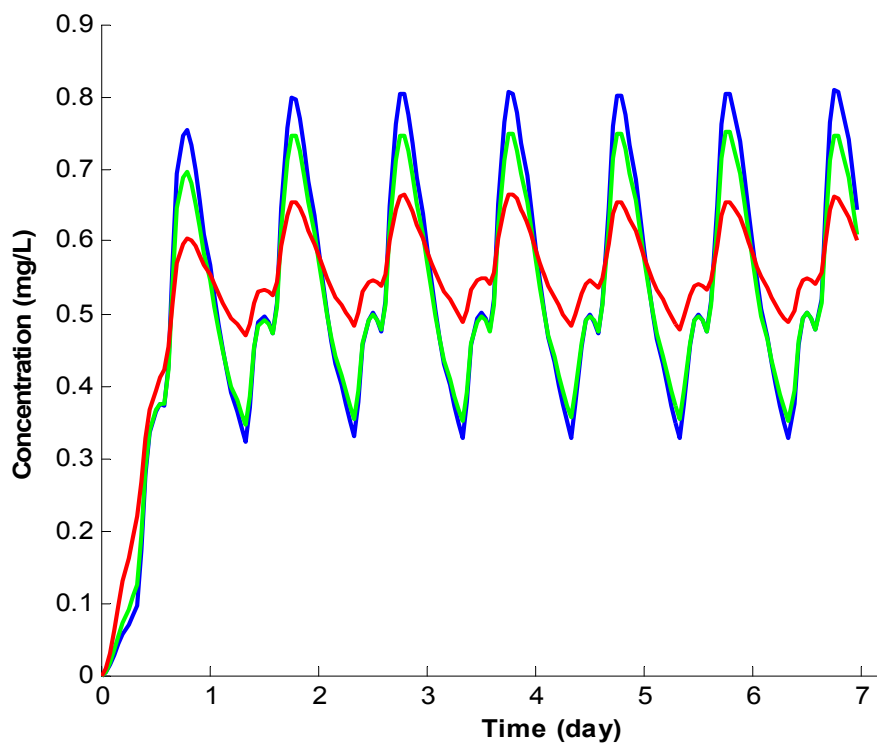


Figure III.3 – Profile of average plasma concentration of CTC following thousand simulations when peak and inter-peak periods are considered : Dominant (blue line), Intermediate (green line) and Subordinate (red line).

### 1.3.2 CFBPK vs. regular drug intake PK

Figure III.4 compares profiles of concentrations generated with the CFBPK model to those generated when the drug is supposed to be taken according to the veterinarians' recommendation . The latter assumption completely ignores any feeding behaviour feature and the drug is consumed at regular times (RPK). We note that the

random features underlying the feeding behaviour dramatically influence PK profiles for all animals. However, this influence seems to be important in subordinate animals. This is obvious because the subordinate animal takes most of its meals during inter-peak periods, where the drug is taken irregularly over time. This disturbance of PK profiles is also illustrated by the distribution of the average concentration obtained following several profiles of concentrations (figure III.4). Standard deviations of 0.04, 0.06 and 0.1 mg/L are observed for D, I and S, respectively, predicting the high variation in subordinate animals.

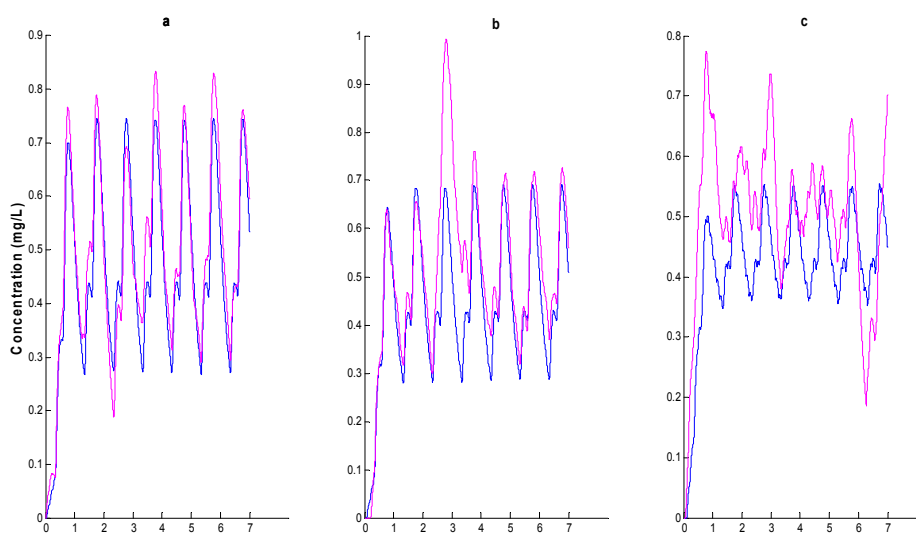


Figure III.4 – Profiles of concentrations generated following one realisation. Regular (blue line) vs. Irregular (red line) PK profiles. (a) Dominant, (b) Intermediate, (c) Subordinate.

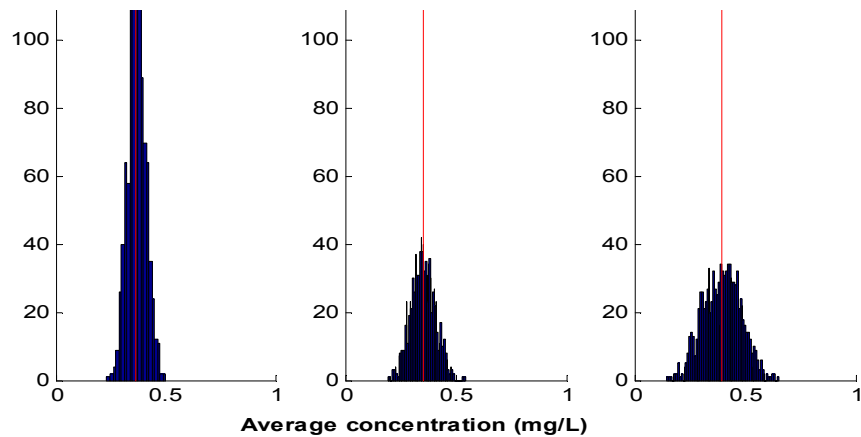


Figure III.5 – Distributions of  $\bar{C}$  in different subgroups. Vertical lines represent the mean of average concentration.

### 1.3.3 Collective feeding behaviour and blood sampling time

#### 1.3.3.1 Probabilistic method

We have seen in the above results that there is a relationship between plasma concentrations and feeding behaviour parameters, such as the probability to access feed. From this relationship, we checked the optimal sampling times where the relative concentrations reflect hierarchical dominance rank. We estimate the best sampling time to be around 2.5 hours after the end of the second peak each day. Figure III.6 represents equivalence probability profiles and the best sampling time when the second peak period starts at 2 :00 PM and ends at 4 :00 PM. The equivalence probabilities at this sampling time are 0.44, 0.36 and 0.20 for D, I and S, respectively. These equiva-

lence probabilities are almost identical to the actual probabilities (Table IV.3).

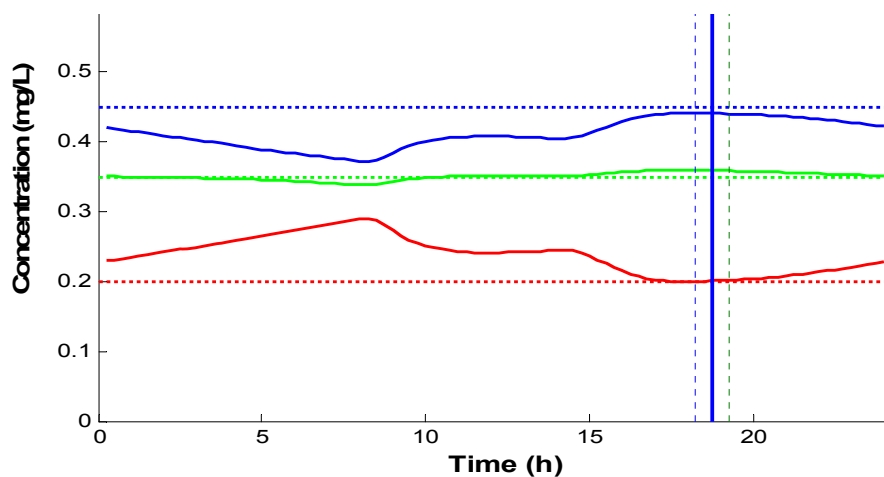


Figure III.6 – Profiles of equivalent probabilities ; dotted lines are the true probabilities and solid lines are equivalence probabilities. Dominant (blue), Intermediate (green) and Subordinate (red). Dotted lines are the boundaries of the first five best times. The solid vertical one is the best (6 :45 PM). Equivalence probabilities are 0.44, 0.36 and 0.20 for Dominant, Intermediate and Subordinate, respectively.

### 1.3.3.2 Statistical approach

#### 1.3.3.2.1 Estimation of the best sampling times based on the “mean method”

Two optimal sampling periods were identified using the “mean method”. One starts around 9 hours after the second peak period and lasts around 45 mins, the other occurs one hour after the beginning of the same peak period and lasts around 15 mins. Indeed, for any second peak period, we always have two sampling times. Moreover, the probability to access feed does not affect these blood sampling times. To sum-

marize, this method is fairly robust, but presents a major drawback : one of the best sampling times occurs during the second peak period and is therefore inadequate to sample animals. The second is around 1 :00 AM, which is an unrealistic moment to carry out blood sampling. From a practical point of view, this method cannot be put into practice. Figure III.7 illustrates the best sampling time when the second peak period takes place around 2 :00 PM and ends 4 :00 PM and the first one takes place around 8 :00 AM and lasts approximatively for one hour.

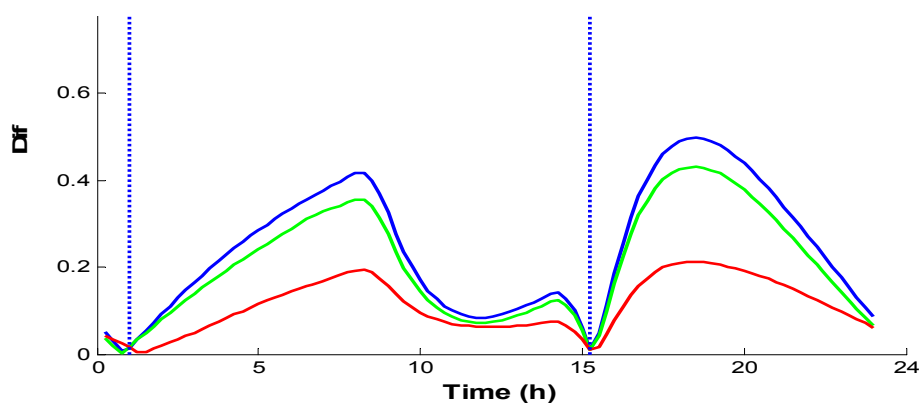


Figure III.7 – Difference between daily average concentration and the global mean concentration ; Dominant (blue), Intermediate (green) and Subordinate (red). Vertical lines are the best sampling times ; the first moment is around 1 :00 AM and the second around 3 :00 PM.

### 1.3.3.2.2 Estimation of the best sampling times based on the “percentile method”

Sampling time estimated using the percentile method is very important when we want to evaluate drug efficacy against a given pathogen. For example, for several Gram-negative bacteria, it is necessary that the drug plasma concentration remains above the pathogen minimal inhibitory concentration (MIC) over 50-70% of the accumulated exposure time [17–21]. Empirically, we use the drug concentration sampled at the moment when 50-60% of the total exposure time has been last to predict the efficacy of a dosing regimen. In veterinary medicine practice, two percentiles are important : the 50th percentile (median) to estimate antibiotic efficacy against most of Gram-positive bacteria and around the 70th percentile for Gram-negative bacteria. When we use the 50th percentile, we observe there are two or three periods where the median ( $\overline{Prct}_{50}(t)$ ) of a specific time is the closest to the daily median ( $\overline{Prct}_{50}$ ) depending on the lapse time between both peak periods. Period 1 occurs around 12 hours after the 2nd peak period and lasts for 30 mins ; Period 2 occurs only if both peaks are sufficiently distanced. Specifically, it is necessary that the two peaks are distanced by at least 4.5 hours to have the best sampling period between these peak periods. The length of this sampling period increases with the distance between both peaks. When the first peak period ends at 9 :00 AM and the second one starts at 2 :00 PM, best

sampling times occurs 3.5 hours after the beginning of the first peak period and last for around 2.5 hours. Finally, Period 3 starts around 45 mins after the beginning of the second peak period and lasts almost 15 mins. As the “mean method”, this method is not affected when the probability to access feed changes. Results obtained with this method are more encouraging than those obtained with the “mean method”. Indeed, when both peak periods are sufficiently distanced as in the realistic situation, we always have a “convenient” sampling time for which animal hierarchical status is taken into account. In other words, we can take daily blood samples at a very convenient time (both for animals and farm staff) and assume, with limited error, that the tested animal has fifty percent of its drug concentration above the measured concentration and the other 50% below this concentration each day. Figure III.8 illustrates the case where first peak period ends at 8 :00 AM and the second one starts at 2 :00 PM. For a percentile of 80%, two best blood sampling times are required : the first period begins around 15 mins after the second peak and lasts about 45 mins and the second begins 4.5 h after the second peak and lasts for 90 mins.

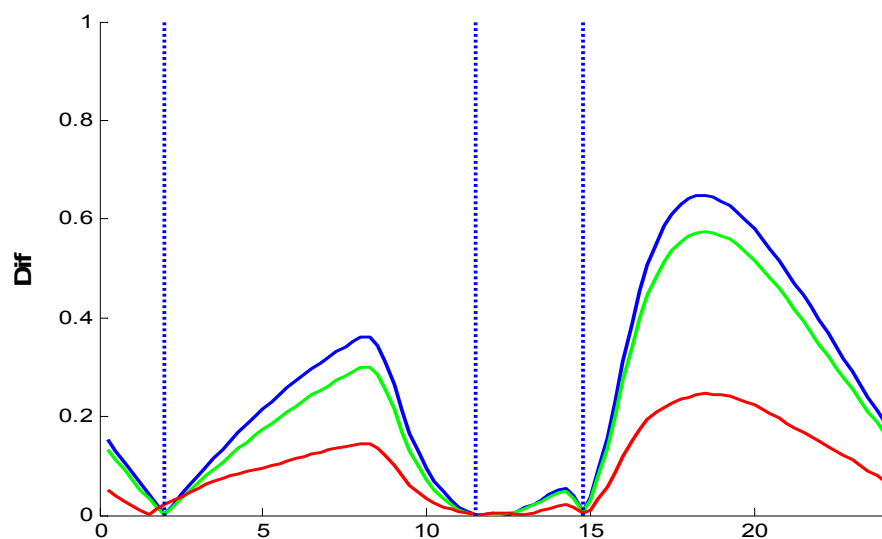


Figure III.8 – Difference between daily median concentration and the median of specific time concentration ; Dominant (blue), Intermediate (green) and Subordinate (red). Vertical lines are the best sampling times : the first is around 2 :00 AM, the second around 11 :30 AM and the third around 14 :45 PM.



## 1.4 Discussions

Housing animals in groups is essential to ensure a good physical and psychological condition. This grouping results in the establishment of social rank which leads to the submission phenomena and thus variation in feeding behaviours within the group. However, collective feeding behaviour has been rarely taken into account in drug effectiveness evaluation when medication is taken via feeding or drinking water.

In this study, we tried to assess the impact of collective feeding behaviour on PK profiles and consequently on the blood sampling. To fulfill this task, we developed a mathematical methodology taking into account competitions between animals to access feed. For the feeding behaviour model, we based on individual feeding behaviour parameters extracted from the literature. This stochastic model describes the two main feed activities observed in pigs feeding behaviour. As well, we use a deterministic PK model to describe drug disposition in different sub-groups of pigs.

To simplify the whole model, we limited our work to three animals where each animal represents one sub-group (Dominant, Intermediate and Subordinate). This choice is consistent with experimental studies where 3 to 10 animals were used to assess the collective feeding behaviour [22]. It has also been shown that a pig manifests a similar collective feeding behaviour when the group size goes from 3 to 15 animals [23]. Moreover, the competition has been observed more fierce when the group size is between

3 and 15 animals [24]. In all cases, even when group size increases, the number of pigs involved in competition remains small. Accordingly, when we extended our model to four animals, we found the same conclusions (results not presented). We did not also take into account the body weight variation over time in the analyse. As reported in our individual feeding behaviour model, when parameters are adjusted with the body weight, we found the same magnitude for all animals [6, 25]. Finally, we kept the social hierarchy linear in the model according to the literature.

Some feeding behaviour parameters generated with this model are consistent with literature data . Indeed, the relative visit numbers, the quantities of daily feed intake are all identical to those reported in Place et al. [5]. Therefore, the CFBPK model could be used to generate different profiles of plasma concentrations, which then can be served to estimate important PK parameters and blood sampling times. In restricted regimens (competition periods), only Intermediate and Dominant individuals show higher numbers of visits and have more feed intake. Subordinate animals, which are continuously being attacked, had the smallest number of visits. This is expected and consistent with the reports [7, 25, 26], claiming a higher feed intake and higher visit frequency in dominant animal when feed access is restrained .

Various plasma concentration profiles were obtained in a group due to the different feeding behaviour. In a realistic situations where competition or no competition

take place, two kinds of concentrations profiles were generated. One nearly smoothed profile was observed in subordinate pigs, reflecting the pseudo-regular drug intake intervals (for this pig, almost all drug intake takes place during inter-peak periods). On the other hand, for in Intermediate and Dominant pigs, higher variation in plasma concentrations was observed that confirms widely spaced bolus drug intakes (these pigs get almost all their daily feed during peak periods). These two kinds of profiles can lead to different therapeutic issues. Indeed, for time-dependent antibiotics where the percentage of exposure time to a given drug plasma concentration is important, low-ranked animals could be better protected than other members of the group. However, for concentration-dependent antibiotics where drug efficacy is linked to the average internal concentration, almost all animals are protected in the same way. The higher concentration observed in the dominant animal could cause toxic effects and also involved accumulations of the antibiotics in animals' bones [27]. Moreover, this variation in pharmacokinetic profiles due to the drug intake irregularity could result in inaccurate estimated pharmacokinetic parameters. This suggests that it is imperative to take into account the hierarchical status in PK studies.

An important outcomes of this work is to serve for finding the best sampling periods. In this work, we used three approaches. The first is based on the probability to access feeder and the two others are based on the statistical properties ("mean me-

thod” and “percentile method”). The percentile method seems to be an appropriated approach because it yields a suitable blood sampling period for both farmer and animals. Moreover, this method should be extended to the other percentiles to estimate the best sampling time for a time-dependent antibiotic. For example, it would be desirable to estimate the best sampling time for the 80th percentile. The concentration sampled at this time could be an important predictor for the outcome of a therapeutic regimen.

## 1.5 Conclusion

Efficacy of metaphylactic strategies with an antimicrobial agent depends on several factors. In human therapy, internal dose of an antibiotic is governed by individual adherence, PK parameters and the microbial agent susceptibility reported as the minimal inhibitory concentration (*MIC*). For livestock animals, especially the pigs where collective therapy through feed or drinking water is the common practice, feed intake is one of the major factors which govern internal exposure of xenobiotics along with pharmacokinetic and pharmacodynamics properties. Our CFBPK model allows to perform PK/PD studies in animals collectively treated through feed and thus to estimate a drug regimen's efficacy. This approach is the first relevant and objective tool which evaluates and controls the irregular drug intake in animals treated through feed.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Larrabee WL. Formulation of drugs for administration via feed or drinking water.  
In : Blodinger J, editor. Formulation of Veterinary Dosage Forms. Marcel Dekker  
Inc., New York ; 1983. p. 175–204.
- [2] Kilroy CR, Hall WF, Bane DP, Bevill RF, Koritz GD. Chlortetracycline in swine–  
bioavailability and pharmacokinetics in fasted and fed pigs. J Vet Pharmacol  
Ther. 1990 ;13(1) :49–58.
- [3] Bruininx EMAM, Peet-Schwering CMCVD, Schrama JW, Hartog IAD, Everts  
H, Beynen AC. The IVOG feeding station : a tool for monitoring the individual  
feed intake of group-housed weaning pigs. Journal of animal physiology and  
animal nutrition. 2001 ;85(3-4) :81.
- [4] Haer LCM, Merks JWM, Kooper HG, Buiting GAJ, Hattum JAV. A note on the  
IVOG-station : a feeding station to record the individual food intake of group-  
housed growing pigs. Anim Prod. 1992 ;54 :160–162.
- [5] Place G, Laroue F, Marie-Christine MS. Incidence du statut social sur le com-  
portement alimentaire de porcs en croissance dans un système de distribution  
individuelle informatisée. Journées Rech Porcine en France. 1995 ;27 :183–188.

- [6] Li J, Petit-Jetté CE, Gohore D Bi, Fenneteau F, Del Castillo JR, Nekka F. Assessing pharmacokinetic variability directly induced by drug intake behaviour through development of a feeding behaviour-pharmacokinetic model. *Journal of theoretical biology*. 2008 ;251(3) :468–79.
- [7] Hsia LC, Wood-Gush DGM. Social facilitation in the feeding behaviour of pigs and the effect of rank. *Applied Animal Ethology*. 1983/84 ;11 :265–270.
- [8] Bigelow JA, Houpt TR. Feeding and drinking patterns in young pigs. *Physiology & Behavior*. 1988 ;43 :99–109.
- [9] Morgan CA, Emmans GC, Tolkamp BJ, Kyriazakis I. Analysis of the feeding behavior of pigs using different models. *Physiology & Behavior*. 2000 ;68 :395–403.
- [10] Morgan CA, Tolkamp BJ, C EG, Kyriazakis I. The way in which the data are combined affects the interpretation of short-term feeding behavior. *Physiology & Behavior*. 2000 ;70 :391–396.
- [11] Tolkamp BJ, Kyriazakis I. To spilt behaviour into bouts, log-transform the intervals. *Animal Behaviour*. 1999 ;57 :807–817.



- [12] Tolkamp BJ, Allcroft DL, Austin EJ, Nielsen BL, Kyriazakis I. Satiety spilt feedings behaviour into bouts. *J Theor Biol.* 1998 ;194 :235–250.
- [13] Yeates MP, Tolkamp BJ, Allcroft DJ, Kyriazakis I. The use of mixed distribution models to determine bout criteria for analysis of animal behaviour. *J Theor Biol.* 2001 ;213 :413–425.
- [14] Del Castillo J, Elsener J, Martineau GP. Stratégies métaphylactiques par voie orale chez le porc en croissance : Méta-analyse et modélisation appliquées aux tétracyclines. *Journées Rech Porcine en France.* 1997 ;29 :39–46.
- [15] Georgsson L, Svendsen J. Degree of competition at feeding differentially affects behavior and performance of group-housed growing-finishing pigs of different relative weights. *J Anim Sci.* 2002 ;80 :376–383.
- [16] Del Castillo JRE, Elsener J, Martineau GP. Pharmacokinetic modeling of in-feed tetracyclines in pigs using a meta-analytic compartmental approach. *Journal of Swine Health.* 1998 ;6 :189–202.
- [17] Bryskier A. *Antimicrobial agents : antibacterials and antifungals / edited by André Bryskier.* Washington, D.C. : ASM Press ; 2005.

- [18] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters : rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998 ;26(1) :1–10 ; quiz 11–2.
- [19] Czock D, Keller F. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antimicrobial drug effects. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007 ;34(6) :727–51.
- [20] Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics : critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*. 2004 ;2(4) :289–300.
- [21] Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect*. 2001 ;7(11) :589–96.
- [22] Gonyou HW, Stricklin WR. Effects of floor area allowance and group size on the productivity of growing/finishing pigs. *J Anim Sci*. 1998 ;76 :1326–1330.
- [23] Nielsen BL, Lawrence AB, Whittemore CT. Effect of group size on feeding behaviour, social behaviour, and performance of growing pigs using single-space feeders. *Livestock Production Science*. 1995 ;44 :73–85.
- [24] Andersen IL, Naevdal E, Bakken M, Boe KE. Aggression and group size in domesticated pigs, *Sus Scrofa* when the winner takes it all and the loser is standing small. *Anim Behav*. 2004 ;68 :965–975.

- [25] Hsia LG, Wood-Gush DGM. A note on social facilitation and competition in the feeding behaviour of pigs. *Anim Prod.* 1983 ;37 :149–152.
- [26] Brouns F, Edwards SA. Social rank and feeding behaviour of group-housed sows fed competitively or ad libitum. 39. 1994 ;*Applie animal behaviour science* :225–235.
- [27] Buyske DA, Eisner HJ, Kelly RG. Concentration and persistence of tetracycline and chlortetracycline in bone. *J Pharmacol Exp Ther.* 1960 ;130 :150–6.



## **Quatrième partie**

### **Article III**



**Rational Drug Delineation : A Global Sensitivity  
Approach Based on Therapeutic Tolerability to  
Deviations in Execution**

Goue Denis Gohore Bi<sup>1</sup>, Frederique Fenneteau<sup>3</sup>, Olivier Barrière<sup>1</sup>

Jun Li<sup>1,2</sup>, Fahima Nekka<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec,  
Canada

<sup>2</sup>Centre de recherche mathématiques, Université de Montréal,  
Montréal, Québec, Canada

<sup>3</sup>Pharsight, A certara company, 2000 Peel street,  
Montréal, Québec, Canada

Publié dans *Pharmacology and Pharmacy*, 2010

**Abstract**

Noncompliance to therapeutic regimen is a real public health problem with tremendous socioeconomic consequences. Instead of direct intervention to patients, which can add extra burden to the already overloaded health system, alternative strategies oriented to drugs' own properties turns to be more appealing. The present study aims to establish a rational way to delineate drugs in terms of their "forgiveness", based on drugs PK/PD properties.

A global sensitivity analysis has been performed to identify the most sensitive parameters to dose omissions. For this, we have proposed a Comparative Drug Forgiveness Index (CDFI) to rank the drugs in terms of their tolerability to non compliance.

We have applied this index to a set of calcium channel blockers, namely benidipine, nivaldipine, manidipine and felodipine. Using our calculation, benedipine and manidipine showed the best performance among those considered. This result is in accordance with what has been previously reported. The classification method developed here proved to be a powerful quantitative way to delineate drugs in terms of their forgiveness and provides a complementary decision rule for clinical and experimental studies.

**KEY WORDS** : Compliance ; drug forgiveness ; global sensitivity analysis ; comparative drug forgiveness index ; Monte-Carlo



## 1.1 Introduction

Adherence has been referred to as a dimensionless, blanket concept encompassing the extent to which patients' drug dosing histories conform, or not, to prescribed drug dosing regimen, in terms of both persistence and quality of execution, also known as compliance [1]. As a human behaviour, the patient compliance has an intrinsic complex nature which is in part responsible for the gap observed between the abundance of descriptive research and the shortage of quantitative tools. The tendency of the public health care system towards reducing hospitalization costs along with the increase in more powerful self-administered drugs, call for efficient evaluation methods to capture the multidimensional character of compliance and evaluate its clinical impact. When dealing with adherence-related problems, the most spread practice is to enhance patients' adherence through intervention programs. This interactive approach, when successful, has proved to be beneficial for all the involved parts, including the patient, health care givers as well as the pharmaceutical industry. However, this individualized approach can easily become a burden for the health system, with too many aspects involved the management of the patient's adherence [2] Recent efforts are more focused on the development of objective ways for compliance control and improvement. Remarkable advances in this important therapeutic-related area have been achieved, as reported in the review paper of Duesing [3]. In fact, work on compliance can be vie-

wed from different angles. One can address the quantitative relationship of drug intake with its therapeutic outcomes, or alternatively looks for solutions to reduce the negative impact of poor compliance. The underline of the former aspect relies on the direct link of compliance to therapy. The latter however considers minimizing the impact of poor compliance upstream, putting emphasis on drugs and their pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) properties, with the intention to compare drug tolerability to changes in drug execution. This is known as the concept of “drug forgiveness” and formally defined as the drugs post-dose duration of action minus the prescribed dosing interval [4]. An early molecule screening procedure, targeted to prioritize flexible drugs in terms of their forgiveness, is important in drug research and development for enhancement of the quality of therapy and reduction in costs. Indeed, this procedure could add a (market) value to those drugs having the least sensitive profile to irregular drug intake. A seminal paper by J. Urquhart [4] regarding the implication of compliance in pharmaceutical value highlights this issue.

Modeling and simulation approaches have become an integral part of the biopharmaceutical research, encompassing all aspects of the critical path of drug development and evaluation, including adherence studies. Many papers have focused on modeling human behaviour in relation to treatment recommendations [5–11] Others tried to understand the complex relationship between adherence, exposure and therapeutic res-

ponse to a treatment [8, 12–14]. In this paper, we develop a modeling and simulation strategy based on sensitivity analysis to classify drugs according to their degrees of forgiveness. This approach, based on the control of uncertainties in drug-related information, aims to rank drugs in terms of their tolerance to dose omissions. The design of this classification procedure uses a recently developed global sensitivity analysis strategy, involving the Partial Ranked Correlation Coefficient (*PRCC*) method [15–19], which will be explained later in this paper. We apply this method to a family of calcium channel blockers, four of them are chosen as drug models exhibiting a large spectrum of PK/PD properties, namely benedipine, nivaldipine, manidipine and felodipine.

This paper is organized as follows. In Section 1.2, we describe our modeling approach and the global sensitivity analysis that will be used here. In Section 1.3, we define the comparative drug forgiveness index and explain how it can be used to classify drugs in terms of drug forgiveness. In Section 1.4, we present the results of drug classification in terms of their PK and PD properties and analyse its robustness for various compliance models.

## 1.2 The general approach

Our approach relies on building a combined model composed of three sub-models describing one-by-one the drug movement in a chronological way, from the drug intake, through the pharmacokinetics and then to the relation between pharmacokinetics and pharmacodynamics. An illustrative diagram is depicted in Figure IV.1. Our main goal in this paper is to perform a sensitivity analysis for those model parameters that are likely to carry out the most information on therapeutic effect in response to dose omissions for different dosing regimens. For this, we introduced two clinical compliance indices that translate the impact of patient compliance in therapeutic outcomes. We then performed a global sensitivity analysis to determine the coefficient of correlation ( $CC$ ) between these PK and PD parameters for a given compliance index. These  $CC$ s were then converted in terms of transitory scores, used to estimate Comparative Drug Forgiveness Index (CDFI) that we defined in this paper with the aim to classify drugs having similar pharmacological mechanisms. As an application of this approach, we analysed four long action calcium antagonistic drugs within various compliance situations. Compliance scenarios have been generated through three modeling approaches, namely, (i) Markov chain, (ii) fixed percentages of taken doses and (iii) different cases of drug holidays.

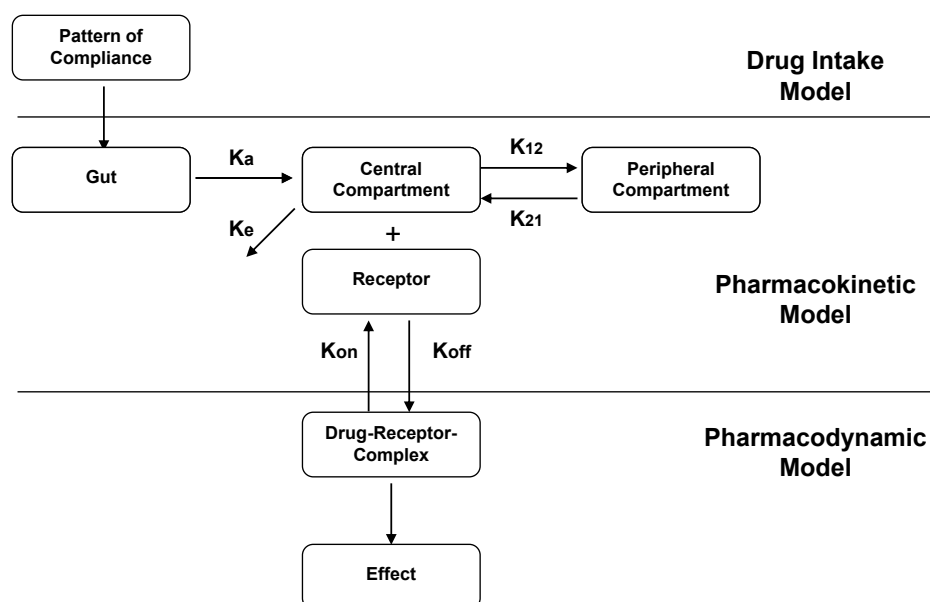


Figure IV.1 – Conceptual model describing the three linked drug intake-PK-PD components, with the receptor-binding models describing the drug effect.  $K_a$  ( $h^{-1}$ ) is the absorption rate constant,  $K_{12}$  ( $h^{-1}$ ) and  $K_{21}$  ( $h^{-1}$ ) are the transfer rate constants from the central compartment to the peripheral compartment, and from the peripheral compartment to the central compartment, respectively;  $K_e$  ( $h^{-1}$ ) is the constant of elimination of drug from the central compartment,  $K_{on}$  ( $ng \times h$ ) $^{-1}$ ) is the second-order association rate constant and  $K_{off}$  ( $h^{-1}$ ) is the first-order dissociation rate constant.

## 1.2.1 Model components

### 1.2.1.1 Compliance model

Several modeling approaches are used to simulate patients' drug intake. The Markov chain-based approach is the most reported one that is used to simulate compliance

from real data [20]. In the current paper, we continue with this approach as our first drug intake model, and consider the other two compliance models as well.

- Markov chain compliance model ;

The Markov chain approach is a mathematical tool used to predict future states from the current ones. In the context of compliance, we generally assume that there are three possible dose states at nominal times : omitted dose (0), one taken dose (1) or a double dose (2). Transitions between these states, from one nominal time to the next, are represented by a  $3 \times 3$  transition matrix  $\mathbf{P}$ , with each  $(i, j)$  element, noted  $p_{ij}$ , corresponding to the transition probability from dose state  $i$  to dose state  $j$ . Hence, if we use a 3-dimensional vector  $\pi = (p_0, p_1, p_2)$ , where  $p_i$  are probabilities for the dose states  $i$ ,  $i = 0, 1, 2$ , with  $p_0 + p_1 + p_2 = 1$  to note the current state, then the next dose state probabilities can be expressed by :

$$\pi \mathbf{P} = (p_0, p_1, p_2) \begin{bmatrix} p_{00} & p_{01} & p_{02} \\ p_{10} & p_{11} & p_{12} \\ p_{20} & p_{21} & p_{22} \end{bmatrix}. \quad (\text{IV.1})$$

In the current study, we use the transition matrix estimated by Sun et al. from data collected for 177 patients following an HIV clinical trial study [21] :

$$\mathbf{P} = \begin{bmatrix} 0.23 & 0.58 & 0.19 \\ 0.12 & 0.81 & 0.07 \\ 0.14 & 0.75 & 0.11 \end{bmatrix}. \quad (\text{IV.2})$$

To mimic realistic compliance scenarios, we used considered dosing intervals with normal distributions, where  $\mu = 24$  h and  $\sigma = 12$  h. Using the approach described in [6], the generated negative values are truncated and replaced with an arbitrary chosen small time length (0.01 h in our case) and are assigned to double doses. A typical dosing history is illustrated in Figure IV.2.

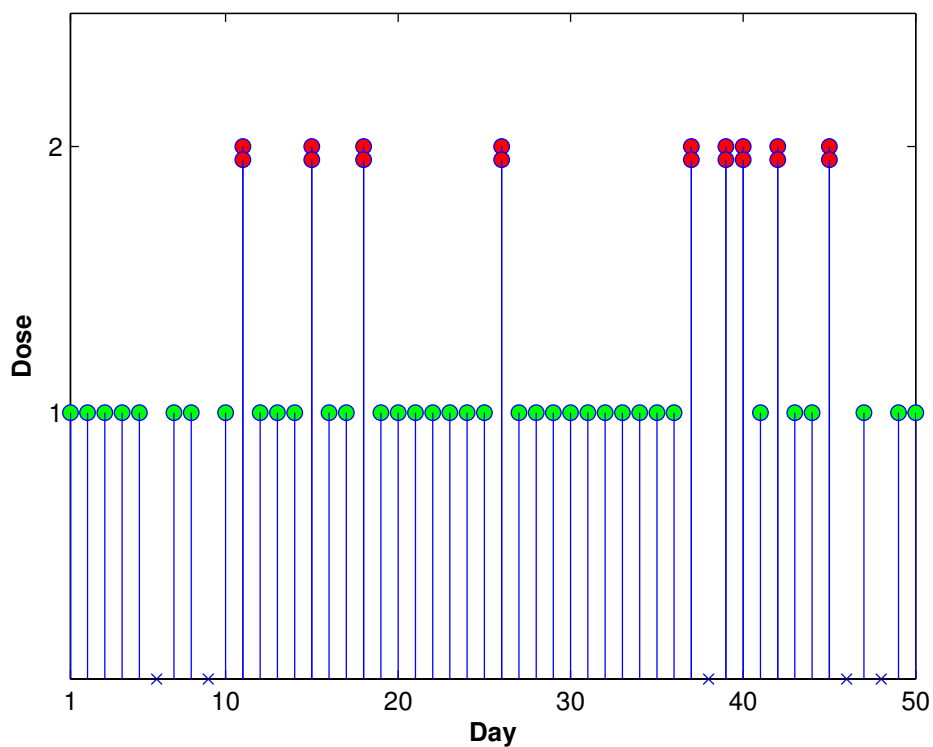


Figure IV.2 – Illustrative example of dosing history. A single circle represents one taken dose, a double circle is for a double dose while a cross symbol is for an omitted dose.

- Compliance model with drug holidays ;

Drug holidays' has been proved to be relevant to therapeutic outcomes. Defined as drug omissions over three successive days or more [9], drug holidays are reported to occur during weekends and special events such as travel periods.

- Compliance model with fixed percentages of taken doses ;

The percentage of taken doses is the traditional cut-off used to classify patient



compliance. It is commonly accepted that a patient who has taken at least 80% of prescribed doses is a ‘perfect’ compliant.

### 1.2.1.2 Pharmacokinetic model

We used a two-compartmental PK model with first-order absorption and elimination for the calcium channel blockers considered here [22–24]. This disposition model is then linked to the compliance model through the gastro-intestinal tract as illustrated in Figure IV.1. The PK model is given by the following system of equations :

$$\frac{dA_D}{dt} = Q - K_a \times A_D \quad (\text{IV.3})$$

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{K_a \times F \times A_D}{V_1} + \frac{K_{21} \times C_2 \times V_2}{V_1} - (K_e + K_{12}) \times C_1 \quad (\text{IV.4})$$

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{K_{12} \times C_1 \times V_1}{V_2} - K_{21} \times C_2 \quad (\text{IV.5})$$

where  $A_D$  (mg) is the absorbable amount of drug in the gastro-intestinal tract,  $Q$ (mg) is a time-dependant function of drug intake determined by compliance model ,  $C_1$  (mg/L) and  $C_2$  (mg/L) are the central and peripheral concentrations, respectively,  $V_1$  (L/kg) and  $V_2$  (L/kg) are the apparent central and peripheral volumes of distribution, respectively. The other parameters are as in Figure IV.1. For sake of simplicity, the bioavailability  $F$  is assumed to be 1.

### 1.2.1.3 PK/PD model

#### 1.2.1.3.1 Drug class

Calcium channel antagonists are largely used for the management of various cardiovascular diseases including hypertension. It has been reported that there is a direct link between blood pressure and compliance to these drugs, where over 37% of patients undergoing hypertension treatment are stated non compliant [25].

#### 1.2.1.3.2 Pharmacodynamic model

The inhibitors agents considered here bind to calcium channels to prevent the entry of calcium into the vascular lumen. The intensity and duration of their action depend on their ability to bind and dissociate of targets. We use the indirect PK/PD model to characterize the effect of these drugs [22]. The effect  $E(mHg)$  can be modeled as :

$$\frac{dE}{dt} = K_{on} \times (E_{max} - E) - K_{off} \times E \quad (IV.6)$$

where  $E_{max}(mHg)$  is the maximum effect,  $K_{on}$  and  $K_{off}$  are the association and dissociation rate constants, respectively.

### 1.2.2 Sensitivity analysis of PK/PD parameters

We apply global sensitivity analysis (GSA) to the combined model we developed above to identify input parameters susceptible for their determinant role on compliance indices under investigation. GSA is a probabilistic approach used to determine the sensitivity of the model outcomes to the variation of input parameters [26]. Using this approach, possible input parameter values are simulated and statistically analysed according to their distribution functions and possible correlations. GSA has recently been introduced to analyse the physiological based pharmacokinetic models [15, 16].

The following terms are used in this work : the ‘input parameter  $X_i$ ’ refers to one of the involved pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, and the ‘output variable  $Y_j$ ’ to the model response.

#### 1.2.2.1 Input parameters

Nine parameters will be investigated using GSA, namely :  $K_a$ ,  $K_e$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $K_{on}$ ,  $K_{off}$  and  $E_{max}$ . Based on the statistical description of input parameters for calcium channel inhibitors given in Table IV.1 we applied Monte Carlo approach to generate a large number ( $N = 1000$ ) of drugs, each having a specific vector composed of  $m = 9$  input parameters (i.e. a matrix of  $m \times 1000$ ). We will use these input parameters to generate the corresponding output parameters.

<b>Parameters</b>	<b>Mean</b>	<b>Std</b>	<b>IC</b>
$K_a(h^{-1})$	0.80	0.37	0.30-3.20
$K_e(h^{-1})$	0.36	0.13	0.10-1.20
$K_{12}(h^{-1})$	0.14	0.12	0.02-1.00
$K_{21}(h^{-1})$	0.10	0.10	0.008-0.82
$V_1(L)$	992.20	550.90	359.10-2,739
$V_2(L)$	5,758	3,770	2,788-18,563
$E_{max}(mHg)$	27.00	8.25	15.00-48.00
$K_{on}(ng.h^{-1})$	0.70	0.90	0.05-3.00
$K_{off}(h^{-1})$	0.36	0.50	0.01-5.00

Tableau IV.1 – Statistical description of input parameters assumed to be log-normally distributed. Mean and Std are obtained from different authors [22, 27, 28]. IC are calculated from Monte Carlo data simulated above.

### 1.2.2.2 Output parameters

Two important compliance indices relevant to anti-hypertensive therapy have been chosen :

#### **Number of sub-therapeutic days (*SD*)**

A patient is considered sub-therapeutic if his systolic blood pressure deviates by  $\Delta E = 20\%$  from his expected value if this patient was a perfect complier. Using this well accepted clinical criterion, we estimated the number of *SD* following the calculation of  $\Delta E$  for different compliance scenarios and input parameters. A higher *SD* indicates that the treatment success can be jeopardized.

### **Smoothness Index (*SI*)**

*SI* is used to assess the fluctuation in blood pressure driven by the drug or treatment regimen. Clinically, this index indicates the homogeneity of blood pressure reduction induced by antihypertensive treatment over the 24 hours. A large variation in blood pressure (low *SI*) is likely to trigger organ damage, in comparison to a higher *SI* that indicates a smooth blood pressure [29–34]. Hence, an *SI* decrease can raise therapeutic concerns.

The smoothness index is obtained as :

$$SI = \frac{m_{DH}}{\sigma_{DH}} \quad (IV.7)$$

where  $m_{DH}$  and  $\sigma_{DH}$  are the mean and standard deviation of systolic blood pressure calculated for a same individual, respectively.

#### **1.2.2.3 Input-output correlation**

In order to identify the important parameters and quantify their influence on model outcomes, the correlation (*CC*), rank correlation (*RC*), partial correlation (*PCC*) or partial rank correlation (*PRCC*) coefficients can be calculated according to the linearity or monotonicity properties of the input-output relationship, as well as to the

correlation between input parameters [16]. In our case, nonlinear but monotonous relationships are observed between some input and output parameters, justifying thus the use of *RCC*. To take into account the possible correlation between input parameters, we calculate the partial rank coefficients of correlation (*PRCC*) between an input parameter  $X_i$  and an output parameter  $Y$  as follows :

$$PRCC[Y, X_i] = -\frac{C_{iY}^{-1}}{\sqrt{C_{ii}^{-1}C_{YY}^{-1}}} \quad (IV.8)$$

where  $C^{-1}$  is the inverse matrix of  $C$  :

$$C = \begin{bmatrix} 1 & r_{12} & \dots & r_{1N} & r_{1Y} \\ r_{21} & 1 & \dots & r_{2N} & r_{2Y} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ r_{N1} & r_{N2} & \dots & 1 & r_{NY} \\ r_{Y1} & r_{Y2} & \dots & r_{YN} & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A & B \\ B^T & 1 \end{bmatrix} \quad (IV.9)$$

where  $A$  is the input parameters correlation matrix with elements  $r_{ij} = RCC$  and  $B$  is the input-output correlation vector with elements  $r_{jY}$ . More details can be found in [15].

A positive *PRCC* value indicates that the output parameter increases with the input parameter, and vice versa.

To understand the relative determinant roles of input parameters on the effect of dose omission, we define the score ( $SC_i$ ) from the input-output  $PRCC$  value as follows :

$$SC_i = \frac{|PRCC(Y, X_i)|}{\sum_{i=1}^m |PRCC(Y, X_i)|} \quad (IV.10)$$

where  $i = 1, 2, \dots, m$ .

Once we have estimated  $PRCC$  values and scores using  $N = 1000$  simulated drugs, we may apply these results to serve the classification of  $n$  chosen drugs in terms of their forgiveness. The classification process can be direct if a single parameter emerges as the most sensitive one. However, it is possible that more than one parameter are identified as important, for which case we will develop a more delicate criterion, based on the scores, to delineate drugs forgiveness.

### 1.3 Drug forgiveness estimation : comparative drug forgiveness index (CDFI)

We now illustrate how to use the defined scores to compare  $n$  drugs in terms of their forgiveness. For this, we introduce the concept of Comparative Drug Forgiveness Index (CDFI) and calculate its value for the  $n$  considered drugs from the class of calcium channel blockers.

For each drug, CDFI can be directly computed from its PK and PD parameters

and the predetermined scores of the corresponding pharmacological class. This makes CDFI an accessible method easily applied in practice for drug forgiveness classification.

### 1.3.1 Calculation of CDFI

Assume  $m$  PK/PD parameters are used for each of the  $n$  considered drugs; we may represent each parameter by a vector  $\mathbf{X}_i = (X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{in})$ ,  $i = 1, 2, \dots, m$ , with each component corresponding to the  $i$ -th PK/PD parameter of one drug. We note by  $\mathbf{Y}$  the  $n$ -ry vector of the corresponding compliance index, namely  $SD$  and  $SI$ .  $SC_i$  is the score of  $\mathbf{X}_i$  defined by Equation IV.10.

Depending on  $PRCC(\mathbf{Y}, \mathbf{X}_i)$  values and considering that an increase of a given compliance index positively or negatively influences the therapeutic outcome, we define the forgiveness index  $F_{ij}$  to measure the relative performance of the  $i$ -th parameter  $X_{ij}$  of the  $j$ -th drug in terms of drug forgiveness.

To calculate  $F_{ij}$ , we first have to determine the drug index  $j_0$  for which  $X_{ij_0}$  indicates, in terms of drug forgiveness, the worst performance among  $X_{ij}$ ,  $j = 1, 2, \dots, n$ .

The different cases are summarized as follows :

1. An increase in compliance index negatively influences the therapeutic outcome (e.g., an increase in  $SD$  negatively influences blood pressure control)



(a) If  $PRCC(\mathbf{Y}, \mathbf{X}_i) > 0$ ,  $j_0 = \arg \max_j (X_{ij})$  and we let  $F_{ij_0} = -SC_i$ .

(b) If  $PRCC(\mathbf{Y}, \mathbf{X}_i) < 0$ ,  $j_0 = \arg \min_j (X_{ij})$  and we let  $F_{ij_0} = SC_i$ .

2. An increase in compliance index positively influences the therapeutic outcome

(e.g., An increase in  $SI$  positively influences blood pressure homogeneity)

(a) If  $PRCC(\mathbf{Y}, \mathbf{X}_i) > 0$ ,  $j_0 = \arg \min_j (X_{ij})$  and we let  $F_{ij_0} = SC_i$ .

(b) If  $PRCC(\mathbf{Y}, \mathbf{X}_i) < 0$ ,  $j_0 = \arg \max_j (X_{ij})$  and we let  $F_{ij_0} = -SC_i$ .

Hence the forgiveness index  $F_{ij}$  for the  $i$ -th parameter of the  $j$ -th drug can be

defined as follows :

$$F_{ij} = \begin{cases} F_{ij_0} & \text{if } j = j_0 \\ \frac{X_{ij} \times F_{ij_0}}{X_{ij_0}} & \text{if } j \neq j_0 \end{cases} \quad (IV.11)$$

Table IV.2 illustrates a simplified diagram for the computation of the forgiveness index.

	$Y \nearrow \Rightarrow$ Therapeutic Outcome $\nearrow$	$Y \nearrow \Rightarrow$ Therapeutic Outcome $\searrow$
$PRCC(\mathbf{Y}, \mathbf{X}_i) > 0$	$F_{ij} = X_{ij} \times SC_i / \min_j (X_{ij})$	$F_{ij} = X_{ij} \times (-SC_i) / \max_j (X_{ij})$
$PRCC(\mathbf{Y}, \mathbf{X}_i) < 0$	$F_{ij} = X_{ij} \times (-SC_i) / \max_j (X_{ij})$	$F_{ij} = X_{ij} \times SC_i / \min_j (X_{ij})$

Tableau IV.2 – A simplified diagram of the forgiveness index calculation.  $\nearrow$  ( $\searrow$ ) indicates an increase (decrease).

3. For the  $j$ -th drug,  $j = 1, 2, \dots, n$ , we define the Comparative Drug Forgiveness

Index (CDFI) by summing its individual forgiveness indices  $F_{ij}$  :

$$CDFI(j) = \sum_{i=1}^m F_{ij} \quad (\text{IV.12})$$

4. Finally, a ranking of drugs will be based on their CDFI values, where a higher CDFI indicates a better drug forgiveness.

### 1.3.2 Application of CDFI

To evaluate the relevance and robustness of the approach defined here for the evaluation of drugs in terms of their forgiveness, we calculated CDFI for four long-action calcium channel blockers, namely benidipine, nivaldipine, manidipine and felodipine. For each of these drugs, we used concentration and blood pressure data obtained from literature [22, 27, 28]. The two compartment model generally adopted for these drugs in literature was used to estimate the relevant PK and PD parameters using WinNonlin software package (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA). The estimated values of PK and PD parameters are summarized in Table IV.3.

	Parameters	Benedipine	Nivaldipine	Manidipine	Felodipine
PK	$K_a(h^{-1})$	1.33	0.67	0.63	0.51
	$K_e(h^{-1})$	0.50	0.42	0.32	0.20
	$K_{12}(h^{-1})$	1.07	0.11	0.20	0.27
	$K_{21}(h^{-1})$	0.73	0.01	0.16	0.013
	$V_1(L)$	1323.20	562.23	1449.90	465.20
	$V_2(L)$	3045.70	6044.50	1833.10	9402.40
PD	$E_{max}(mHg)$	23.40	36.92	17.63	29.62
	$K_{on}(ng.h^{-1})$	1.26	0.143	0.32	0.54
	$K_{off}(h^{-1})$	0.012	0.37	0.13	0.21

Tableau IV.3 – PK and PD parameters of the four long-action calcium channel inhibitors ; Data from Shimada and al., Kirsten and al. [22, 27, 28].

As observed in Table IV.3, large differences in PK and PD properties exist between the four calcium channel inhibitors investigated, assuring thus the robustness of the approach.

Upon these disposition and effect models, we apply the previously mentioned three compliance models to these drugs to generate data for the assessment of their forgiveness.

## 1.4 Results

### 1.4.1 Exploratory analysis of input-output relationships

To check for the monotonicity in the input-output relationships, scatter plots representing the input parameters vs the model output  $SI$  are displayed in Figure IV.3.

For each of the  $m = 9$  input parameters,  $N = 1000$  copies are simulated.

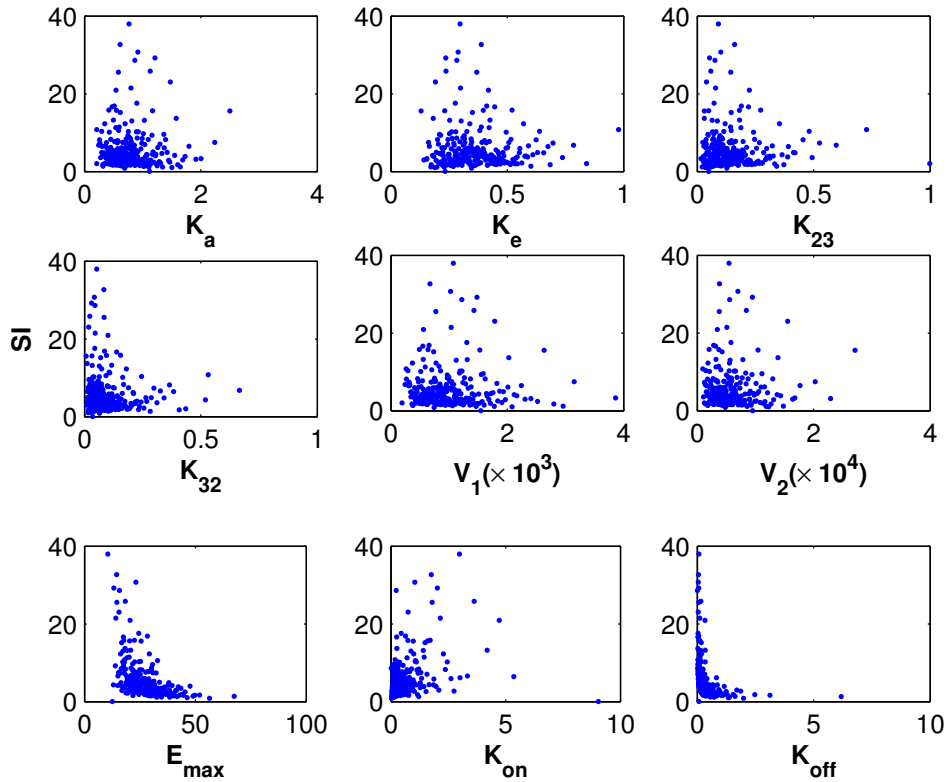


Figure IV.3 – Correlation between PK and PD input parameters and  $SI$ .

Linear trends ( $SI$  and  $K_{on}$ ) as well as nonlinear ( $SI$  and  $E_{Max}$ ) ones are displayed by these pairs. The monotonicity exhibited by these linear and nonlinear relationships justifies our use of the rank coefficient of correlation ( $RCC$ ) approach or the partial rank coefficient of correlation ( $PRCC$ ). The latter has been identified as the most appropriate and powerful method when parameters are correlated. Figure IV.4 and IV.5 report the  $RCC$  and  $PRCC$  of each input parameters with outcome parameters,  $SD$  and

*SI*, when neglecting or not the correlations between various input parameters, respectively. Difference parameters rankings have been obtained using these two approaches. For example, *RCC* identified  $K_e$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{off}$  as the most important parameters for *SD*, whereas  $K_{off}$ ,  $K_{on}$  and  $K_{21}$  are those identified by *PRCC*. This result rationalizes our choice for the *PRCC* approach in the current study.

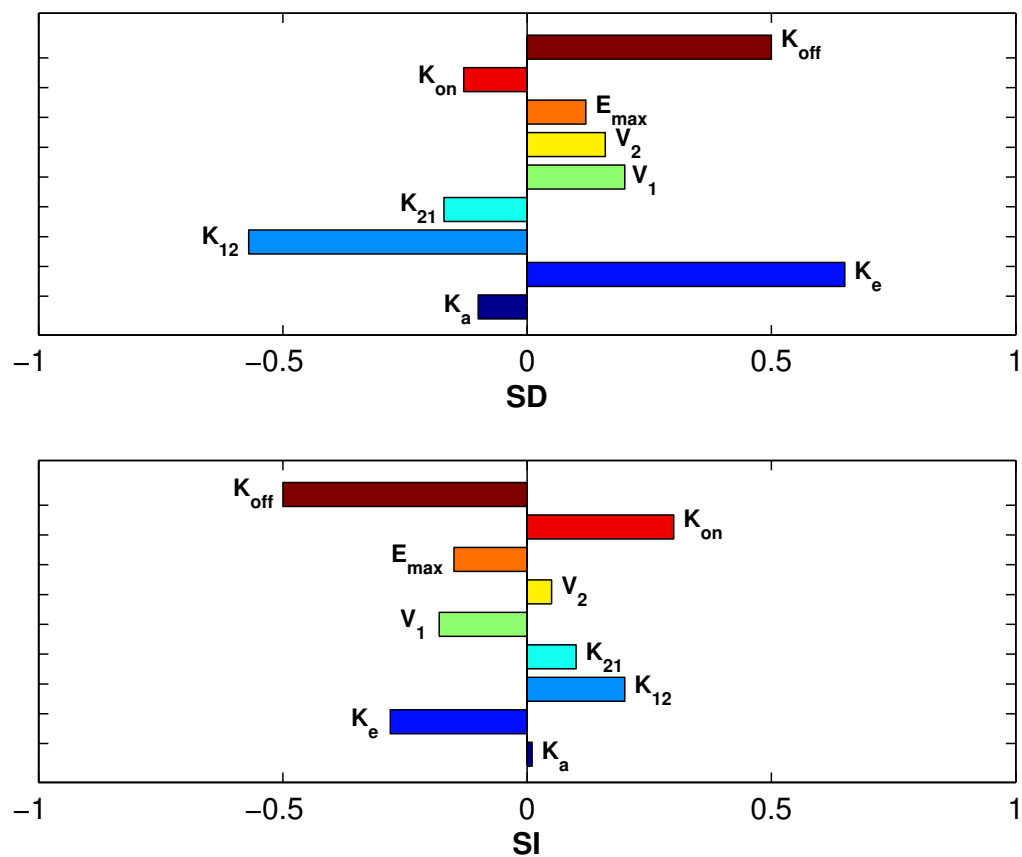


Figure IV.4 – Coefficients of correlation between input and output parameters when input correlations are ignored.

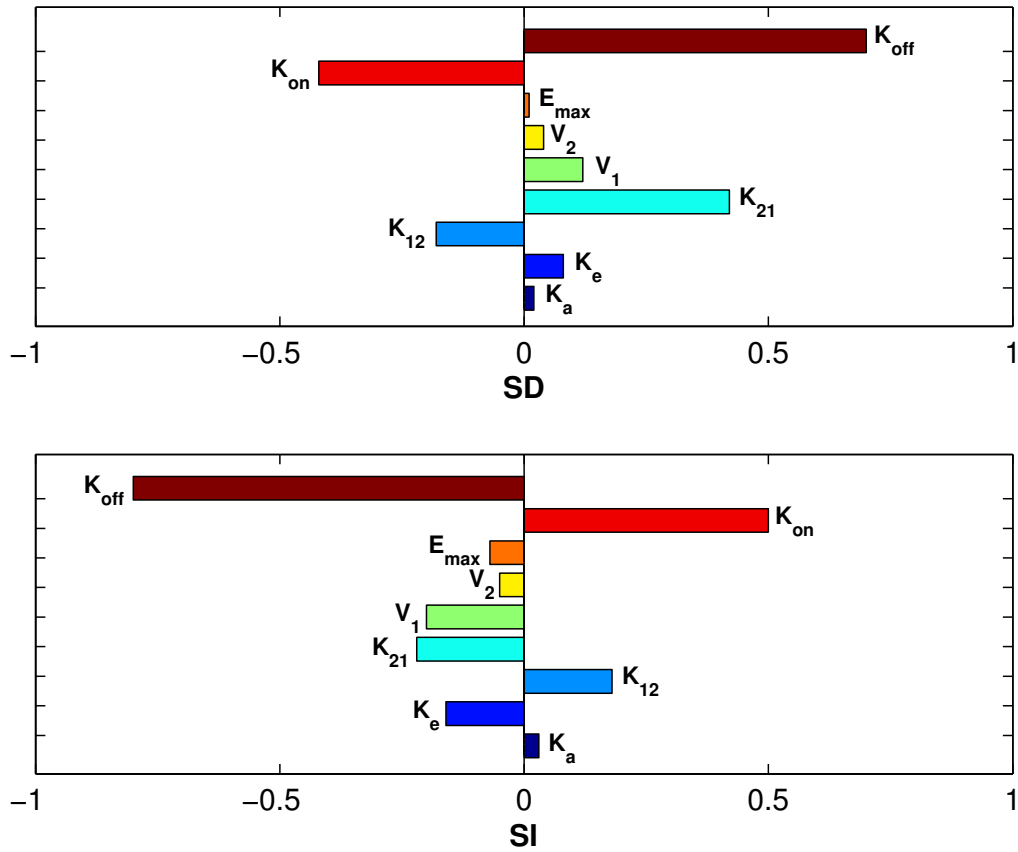


Figure IV.5 – Coefficients of correlation between input and output parameters when possible input correlations are accounted for.

*PRCC* values in Figure IV.5 indicate that both output parameters, *SD* and *SI*, are sensitive to  $K_{off}$ , and at a less extent to  $K_{on}$  and  $K_{21}$ . The latter parameter belongs to the PK model while the two others to the PD model. While the ranking of these three parameters is preserved, the sign of correlation is reversed as expected as a conse-

quence of the *SD* and *SI* definitions. From a clinical point of view, given two or more calcium channel inhibitors, this implies that drugs with smaller  $K_{off}$ ,  $K_{21}$ , and larger  $K_{on}$  are preferred in terms of drug forgiveness. However, these conditions can rarely be satisfied for one drug at the same time. This lead us develop a criterion for more general cases.

#### **1.4.2 Choice of the most forgiving drug based on the sensitivity of PK or PD parameters**

Three input parameters have been identified as the most important ones,  $K_{on}$  and  $K_{off}$  are PD related while  $K_{21}$  is PK related. In terms of dose omission, nivaldipine should be classified as the most forgiving drug if our delineation procedure is solely PK-based, while benedipine is the least forgiving one, as reported in Table IV.3. The conclusion is reversed if the procedure is PD-based. Thus, a sensitivity analysis solely based on the PK properties while ignoring the PD component (and vice versa) could lead to erroneous classification of drugs. This result confirms the need to take into account as much PK/PD properties as possible for a proper characterization of drug tolerability to dose omissions.

### 1.4.3 Use of CDFI to test tolerability to dose omissions

We applied our CDFI approach to classify four calcium channel inhibitors in terms of their forgiveness to dose omissions. We observe that the PK/PD parameters of these four drugs (Table IV.3) are in the range of the Monte Carlo generated PK/PD parameters (Table IV.1), validating thus the use of *PRCC* method and consequently CDFI.

Since a sensitivity analysis based only on PK or PD parameters cannot fulfill the task of classification, we performed a CDFI approach on these drugs. The results are displayed in Table IV.4.

For the both output parameters, benidipine presents the highest CDFI, which means it holds for the longest effective therapeutic period and causes the least inhomogeneity in blood pressure. It is followed by manidipine for *SD* and by felodipine for *SI*.

	Benedipine	Nivaldipine	Manidipine	Felodipine
<b>CDFI(<i>SD</i>)</b>	-10	-47	-27	-58
<b>CDFI(<i>SI</i>)</b>	51	-3.8	10	16

Tableau IV.4 – Comparative drug forgiveness index for four long-action calcium channel drugs.

### 1.4.4 CDFI classification versus direct classification

Compared to direct classification approaches based on therapeutic markers, which require specific simulations for each drug, the advantage of CDFI is obvious. Moreo-



ver, CDFI has been computed with the same compliance scenario to classify a whole pharmacological class, having a wide range of PK and PD properties. However, it is important to ensure the robustness of CDFI classification by considering different compliance patterns using direct classification approaches.

In the following, we will make use of several therapeutic markers, namely *SD* or *SI*, to study the performance of CDFI for the four chosen inhibitors, by considering the three compliance scenarios described in Section 1.2.1.1.

#### **1.4.4.1 Compliance scenario using Markov chain model**

In this study, 500 drug intake profiles have been simulated for each drug using Markov chain approach to analyse the impact of drug intake irregularity on the therapeutic outcome. Table IV.5 reports the values of several therapeutic markers that we calculated or extracted from the literature. In terms of *SD*, benedipine, with the least therapeutic time of 1.3h, has the best forgiveness. Manidipine is ranked second with *SD* = 17.5h, while felodipine has the worst forgiveness with an *SD* = 80.45h. When it comes to *SI*, benidipine and felodipine, with respective *SI* values of 8 and 1.3, manifest their fine quality in the control of harmful fluctuations in blood pressure compared to the other two drugs. These results are consistent with those found using CDFI (Table IV.4).

Moreover, simulated  $SI$  are in accordance with experimental  $SI$  reported in literature from real data, which is a strong indication of the suitability of our approach.

Therapeutic marker	Benedipine	Nivaldipine	Manidipine	Felodipine
$SD$ (h)	1.3	70.6	17.5	80.45
$SI$	8	0.13	0.59	1.13
Experimental $SI$	2 <sup>a</sup>	-	0.6 <sup>b</sup>	1 <sup>c</sup>

Tableau IV.5 – Values of compliance markers obtained after simulation and experimental data.

<sup>a</sup>Data from Nakajima and al. [32]

<sup>b</sup>Data from Roca-Cusachs and al. [34]

<sup>c</sup>Data from Mancina and al.[31]

#### 1.4.4.2 Noncompliance based on drug holidays

We explored different scenarios based on the number of drug holidays, going from 1 to 15 times, each lasting exactly three days. In this approach, we simulated the perfect compliance into which we inserted a number of occasional drug holidays. Figure IV.6 displays the relationships between  $SD$ , i.e. number of subtherapeutic days, and number of drug holidays for different fixed systolic blood pressure deviations  $\Delta E$ . With nivaldipine, the percentage of subtherapeutic days exceeds 10% after five drug holidays for  $\Delta E = 0.2$ . However, when  $\Delta E = 0.1$ , only benedipine shows an  $SD$  under 10%. We can notice that benedipine shows a better tolerance for drug holidays compared to the other drugs.

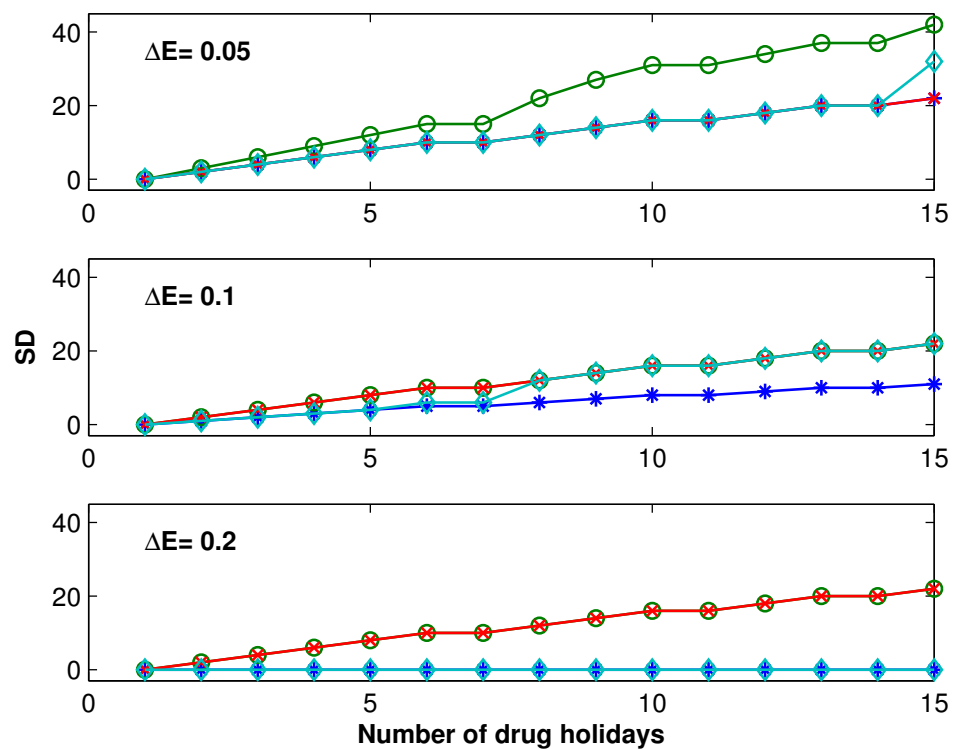


Figure IV.6 – Number of days that a patient is inefficiently treated vs. number of drug holidays. \* =Benedipine ; ◇ =Manidipine ; × =Felodipine and ○ =Nivaldipine.

Figure IV.7 displays the evolution of  $SI$  for each drug versus the number of drug holidays. Benedipine has the largest  $SI$  decreasing ratio compared to other drugs. However,  $SI$  for nivaldipine and felodipine are almost not altered by drug holidays. This indicates that drug omission has almost no influence on blood pressure fluctuation. Therefore, the difference between perfect and poor compliers in terms of organ damage induced by drug holidays can be neglected during hypertension treatment. These

results are consistent with the CDFI classification (Table IV.4).

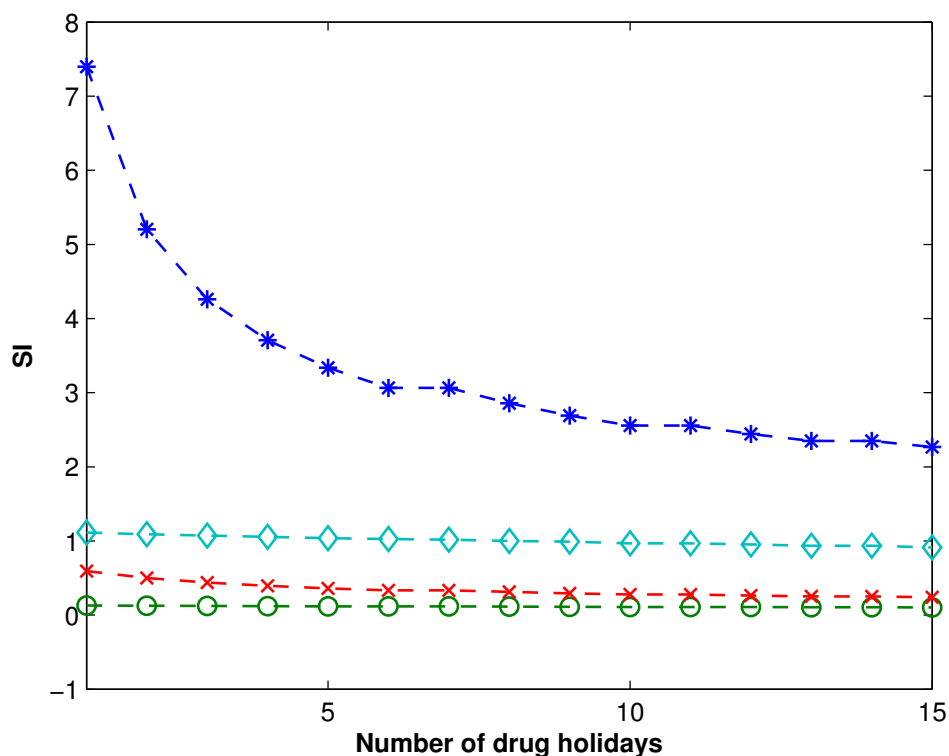


Figure IV.7 – Profile of smoothness index vs. number of drug holidays.  
 \* =Benedipine ;  $\diamond$  =Manidipine ;  $\times$  =Felodipine and  $\circ$  =Nivaldipine.

#### 1.4.4.3 Noncompliance based on percentage of taken doses

For a fixed total dose, we have simulated various drug intake scenarios, with an increasing percentage of taken doses, going from 10 to 100. For each percentage of taken doses, we calculated percentage of subtherapeutic days (*SD*); the results are reported in Figure IV.8. Similar to the compliance model based on drug holidays,

benedipine has a better forgiveness for dose omission, followed by manidipine. The other two drugs show very poor forgiveness.

However, in terms of *SI*, benedipine changed more rapidly against percentage of taken doses than other drugs (Figure IV.9), which suggests a high risk of organ damages for non compliant patients during hypertension treatment. The above results are again consistent with the CDFI classification (Table IV.4).

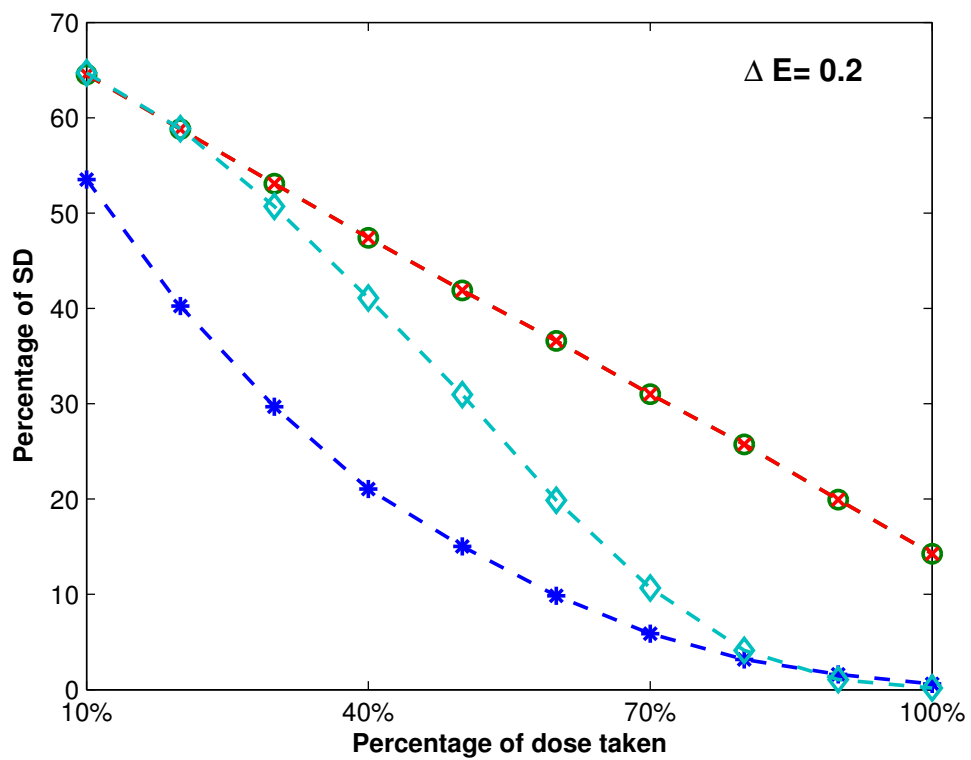


Figure IV.8 – Number of days, the patient is inefficiently treated vs. percentage of taken doses. \* =Benedipine ;  $\diamond$  =Manidipine ;  $\times$  =Felodipine and  $\circ$  =Nivaldipine.

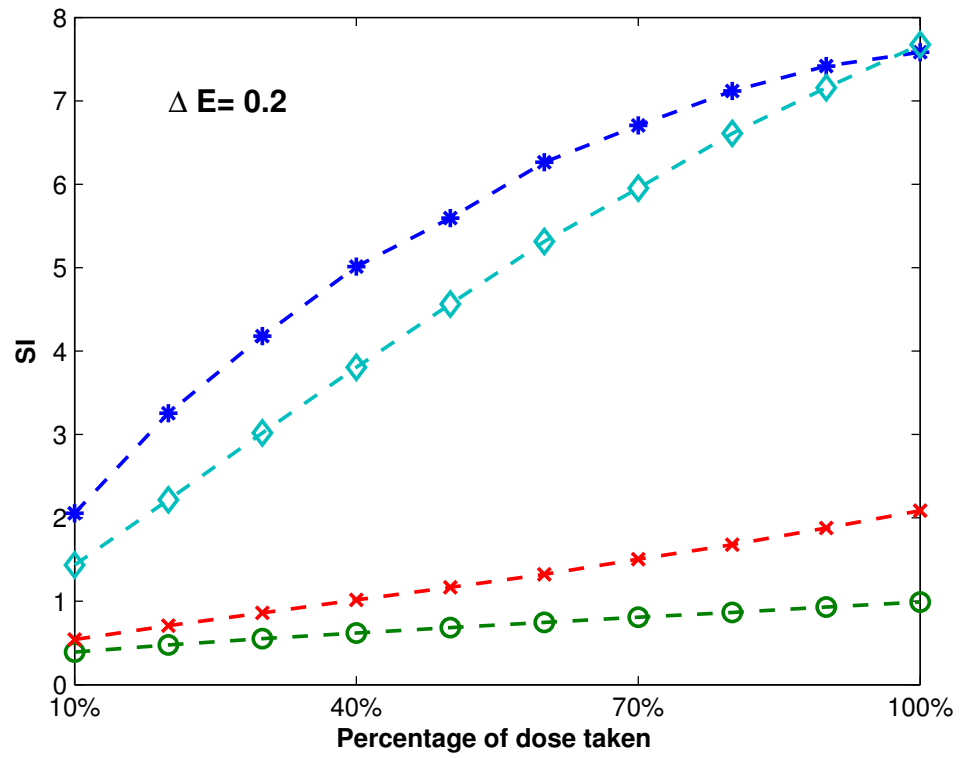


Figure IV.9 – profile of smoothness vs. percentage of dose taken. \* =Benedipine;  $\diamond$  =Manidipine;  $\times$  =Felodipine and  $\circ$  =Nivaldipine.

## 1.5 Discussion

Many therapeutic strategies consider the issue of compliance as one of their main concerns as it is crucial for a treatment to be efficient. In this context, two options can be put forward under different philosophies, one is centered around the patient while the other targets the drug. The first builds on the interactive synergy between the health caregiver and the patient, with the ultimate goal for the patient to be an integral part of his drug execution. Since this approach heavily depends on the patient willingness and collaboration, it can be time consuming and provides no guarantee of improvement in patient drug intake. This led to consider alternative drug-based strategies, with attempt to favor drugs that are more tolerable to the irregular drug intake, thus reducing the risk for therapeutic failure. This is particularly relevant for specific populations where compliance to medication has proved to be poor. This drug forgiveness issue has been raised by J. Urquhart [4], and been suggested as an additive criterion in the drug evaluation. In this drug selection process, the characterization of PK/PD properties is crucial. Restricted by clinical and ethical conditions, a M&S approach can play a major role for this purpose. A step towards this direction has been made by Nony and coworkers [35]. In the current work, we adopted a global sensitivity analysis (GSA) approach that considers a whole package of PK/PD parameters and quantifies their roles on therapeutic outcomes in terms of compliance. For this, we



used a previously developed GSA approach aimed to identify important input parameters and quantify their influence on drug distribution in different tissues [15]. GSA incorporates the correlations between input parameters in the quantification of their influence on the model outcomes. We discussed this approach for a PK and PD model, combined to a compliance model. As a case-study, four calcium channel blockers with different PK/PD parameters have been tested. Using those PK and PD parameters identified as important by GSA, the drug classification in terms of forgiveness can be different whether the PK and/or PD models have been included or not. This indicates that considering the PK/PD parameters as independent variables can lead to erroneous conclusions. For instance, for drugs acting through direct effect model, the one having a very long elimination half-life is considered more forgiving. However, for drugs acting through indirect model, the one with the longest elimination half-life cannot be automatically judged as the most forgiving since the dissociation rate constant may also have an influence on the length of drug effect.

For the calcium channel blockers considered in this paper, the GSA approach reveals that the high degree of benedipine forgiveness is in part related to PD properties ( $K_{off}$  and  $K_{on}$ ), while it can be more linked to PK properties ( $K_{21}$ ) for the case of felodipine.

For the same pharmacology class drugs, it is difficult to classify drugs in terms of

their forgiveness when several parameters simultaneously influence the drug response expressed through compliance indices. Our study raises the issue of the validation of those studies involving the sole knowledge of PK or PD components without consideration of the whole drug intake-PK/PD process. In this work, the CDFI approach based on GSA takes into account the unavoidable and complex relationship between these three components, can be used as a reasonable tool for the classification of drugs in terms of their forgiveness.

The results obtained in this study are reassuring and confirm the relevance of CDFI approach. Indeed, the drug forgiveness classification is consistent with the clinical results, which confirm the efficacy and long-action effect of the benedipine and manidipine compared to other calcium channel antagonists [23, 34, 36]. Moreover, simulated *SI* are also close to clinical data (see table IV.5, indicating that benedipine induces high homogeneity of blood pressure, followed by felodipine and manidipine [30–34].

This work, which uses for the first time the global sensitivity analysis to compare drugs in terms of their forgiveness is a step forward towards a strategy that favor drugs that are more tolerable to deviations in drug executions.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments : longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008 ;336(7653) :1114–7.
  
- [2] Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens : measurement, clinical correlates, economic impact. *Eur Heart J*. 1996 ;17 Suppl A :8–15.
  
- [3] Düsing R. Adverse events, compliance, and changes in therapy. *Curr Hypertens*. 2001 ;3(6) :488–92.
  
- [4] Urquhart J. Pharmacodynamics of variable patient compliance : implications for pharmaceutical value. *Adv Drug Deliv Rev*. 1998 ;33(3) :207–219.
  
- [5] Girard P, Sheiner LB, Kastrissios H, Blaschke TF. Do we need full compliance data for population pharmacokinetic analysis ? *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1996 ;24(3) :265–82.
  
- [6] Blesius A, Chabaud S, Cucherat M, Mismetti P, Boissel JP, Nony P. Compliance-guided therapy : a new insight into the potential role of clinical pharmacologists. *Clin Pharmacokinet*. 2006 ;45(1) :95–104.

- [7] Li J, Nekka F. A probabilistic approach for the evaluation of pharmacological effect induced by patient irregular drug intake. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2009 ;36(3) :221–38.
- [8] Gohore Bi GD, Li J, Nekka F. Antimicrobial breakpoint estimation accounting for variability in pharmacokinetics. *Theor Biol Med Model.* 2009 ;26 :6 :10.
- [9] Vrijens B, Goetghebeur E, de Klerk E, Rode R, Mayer S, Urquhart J. Modelling the association between adherence and viral load in HIV-infected patients. *Stat Med.* 2005 ;24(17) :2719–31.
- [10] Huang Y, Rosenkranz SL, Wu H. Modeling HIV dynamics and antiviral response with consideration of time-varying drug exposures, adherence and phenotypic sensitivity. *Mathematical Biosciences.* 2003 ;184(2) :165–86.
- [11] Hénin E, You B, Tranchand B, Freyer G, P G. Issues of the study of patient compliance to treatment with oral anticancer chemotherapy : advantages of pharmacokinetics-pharmacodynamics modelisation. *Thérapie.* 2007 ;62(2) :77–85.
- [12] Li J, Nekka F. A pharmacokinetic formalism explicitly integrating the patient drug compliance. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2007 ;34 :115–139.

- [13] Li J, Petit-Jetté CE, Gohore Bi D, Fenneteau F, Del Castillo R J, Nekka F. Assessing pharmacokinetic variability directly induced by drug intake behaviour through development of a feeding behaviour-pharmacokinetic model. *Journal of theoretical biology*. 2008 ;251(3) :468–79.
- [14] Nony P, Boissel JP. Use of sensitivity functions to characterise and compare the forgiveness of drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2002 ;41(5) :371–80.
- [15] Fenneteau F, Li J, Nekka F. Assessing drug distribution in tissues expressing P-glycoprotein using physiologically based pharmacokinetic modeling : identification of important model parameters through global sensitivity analysis. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2009 ;36(6) :495–522.
- [16] Fenneteau F, P P, Nekka F. Physiologically based predictions of the impact of inhibition of intestinal and hepatic metabolism on human pharmacokinetics of CYP3A substrates. *Journal of pharmaceutical science*. 2010 ;99(1) :486–514.
- [17] Saltelli A. *Sensitivity analysis in practice : A guide to assessing Scientific Model*. ; 2004.
- [18] Saltelli A, Ratto M, Tarantola S, Campolongo F. Sensitivity analysis for chemical models. *Chemical Reviews*. 2005 ;105(7) :2811–28.

- [19] Zàdor J, Zsély IG, Turanyi T, Ratto M, Tarantola S, Saltelli A. Local and global uncertainty analyses of a methane flame model. *Journal of Physical Chemistry, Part A*. 2005 ;109(43) :9795–807.
- [20] Girard P, Blaschke TF, Kastrissios H, Sheiner LB. A Markov mixed effect regression model for drug compliance. *Statistics in Medicine*. 1998 ;17(20) :2313–33.
- [21] Sun J, Nagaraj HN, Reynolds NR. Discrete stochastic models for compliance analysis based on an AIDS Clinical Trial Group (ACTG) study. *Biom J*. 2007 ;49(5) :731–41.
- [22] Shimada S, Nakajima Y, Yamamoto K, Sawada Y, Iga T. Comparative pharmacodynamics of eight calcium channel blocking agents in Japanese essential hypertensive patients. *Biol Pharm Bull*. 1996 ;19(3) :430–7.
- [23] Yao K, Nagashima K, Miki H. Pharmacological, pharmacokinetic, and clinical properties of benidipine hydrochloride, a novel, long-acting calcium channel blocker. *Journal of Pharmacolocal Science*. 2006 ;100(4) :.243–61.
- [24] Yun HY, Yun MH, Kang W, Kwon KI. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of benidipine using a slow receptor-binding model. *J Clin Pharm Ther*. 2005 ;30(6) :541–7.

- [25] Haynes RB, Sackett DL, Gibson E, D ST, Wand H BC, Roberts RS, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet*. 1976;1(7972):1265–8.
- [26] Saltelli A, Ratto M, Andres T, Campolongo F, Cariboni J, Gatelli D, et al. *Global Sensitivity Analysis : The Primer*. Wiley, editor. Chichester : Wiley ; 2008.
- [27] Nakajima Y, Yamamoto K, Shimada S, Kotaki H, Sawada Y, Iga T. In vitro-in vivo correlation of pharmacodynamics of felodipine in essential hypertensive patients based on an ion-channel binding model. *Biol Pharm Bull*. 1996;19(8):1097–9.
- [28] Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part I. *Clinical Pharmacokinetic*. 1998;34(6):457–82.
- [29] Mancia G, Omboni S, Agabiti-Rosei E, Casati R, Fogari R, Leonetti G, et al. Antihypertensive efficacy of manidipine and enalapril in hypertensive diabetic patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35(6):926–31.
- [30] Antonicelli S, Rand Omboni, Giovanni DC, Ansuini R, Mori A, Gesuita R, Parati G, et al. Smooth blood pressure control obtained with extended-release felodipine in elderly patients with hypertension : evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Drugs Aging*. 2002;19(7):541–51.

- [31] Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Journal of Hypertension*. 2001 ;19(10) :1755–63.
- [32] Nakajima O, Akioka H, Miyazaki M. Effect of the calcium antagonist benidipine hydrochloride on 24-h ambulatory blood pressure in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind study against placebo. *Arzneimittelforschung*. 2000 ;50(7) :620–5.
- [33] Omboni S, Fogari R, Mancia G. A smooth blood pressure control is obtained over 24 h by delapril in mild to moderate essential hypertensives. *Blood Press*. 2001 ;10(3) :170–5.
- [34] Roca-Cusachs A, Triposkiadis F. Antihypertensive effect of manidipine. *Drugs*. 2005 ;65 Suppl 2 :11–9.
- [35] Boissel JP, Nony P. Using pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships to predict the effect of poor compliance. *Clin Pharmacokinet*. 2002 ;41(1) :1–6.
- [36] Cheer SM, McClellan K. Manidipine : a review of its use in hypertension. *Drugs*. 2001 ;61(12) :1777–99.



# **Cinquième partie**

## **Discussion**



## 1.1 Discussion générale

Les profils PK/PD qui déterminent l'issue thérapeutique peuvent être différents chez un groupe de patients soumis au même régime thérapeutique. Cette différence est liée en partie à la variabilité inter-individuelle de prise du médicament et des paramètres PK/PD. Plusieurs travaux ont été menés afin de mieux évaluer et contrôler les conséquences d'une telle situation sur l'issue thérapeutique [1–10]. Les variabilités dues aux paramètres PK/PD sont de plus en plus prises en compte dans l'individualisation des posologies grâce à l'amélioration des approches pharmacocinétiques (pharmacocinétique de population (PKPOP) en particulier). Cependant, l'irrégularité dans la prise des médicaments, qu'elle soit chez l'humain ou chez l'animal, est encore loin d'être maîtrisée.

Les recherches entreprises dans le cadre de cette thèse ont visé le développement de nouvelles approches mathématiques permettant d'estimer et de réduire l'impact de l'irrégularité de la prise du médicament tant chez l'humain que chez les animaux. Nous avons, de façon générale, orienté nos recherches sur les deux stratégies clés de contrôle de la non-observance au traitement thérapeutique. Les premières approches développées dans les articles I et II permettent d'évaluer l'impact de la non-conformité de la prise du médicament sur l'issue thérapeutique. Elles utilisent la non-observance comme une variable d'entrée dans les modèles pour estimer l'efficacité du traitement

ou optimiser les temps de prélèvements sanguins nécessaires dans les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Le second champs de recherche a consisté à mettre au point des approches et algorithmes appropriés permettant de maîtriser l'effet de l'irrégularité en amont de la prise médicamenteuse en identifiant des formes médicamenteuses ayant des caractéristiques galéniques ou PK/PD leur permettant de tolérer les oublis de prises.

### **1.1.1 Évaluation de l'impact de la variabilité interindividuelle de profils PK sur l'issue thérapeutique**

Les études PK/PD entreprises dans le cadre d'analyse et d'évaluation de l'impact de la non-observance sur la réponse thérapeutique visent plusieurs objectifs. Spécifiquement, ces études explorent la relation complexe entre l'histoire de la prise du médicament et le profil de concentrations plasmatiques qui est gage, dans la plupart des cas, de l'efficacité d'un traitement médicamenteux. Parmi les conséquences étudiées de cette relation exposition-effet, on note l'apparition de souches d'agents microbiens résistants aux xénobiotiques et les échecs thérapeutiques. Ces situations sont généralement liées à un manque ou à l'inefficacité d'outils d'évaluation et de suivi des patients sous traitement médical dans un contexte d'irrégularité de prise médicamenteuse. Nous avons développé de nouvelles stratégies permettant de suivre les patients

ou d'estimer les paramètres PK/PD de façon adéquate tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire en prenant en compte la variabilité inter-individuelle de profil PK/PD.

#### **1.1.1.1 La prise en compte de la variabilité du profil PK dans l'estimation de la concentration critique des agents antimicrobiens**

L'impact de la fluctuation de la concentration plasmatique du médicament dans le temps (liée à la prise du médicament ou aux paramètres PK individuels) sur l'issue thérapeutique est facile à évaluer lorsque les marqueurs de la réponse du traitement sont également dynamiques. Par exemple, l'évaluation de l'efficacité des antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH par le comptage des CD4 dans le temps. Par contre, dans des situations où le marqueur d'efficacité est un paramètre statique (*AUC* pour évaluer l'efficacité des antibiotiques), il est difficile de relier adéquatement le profil de concentrations plasmatiques et la réponse thérapeutique, car plusieurs profils peuvent aboutir à la même valeur du marqueur.

Nous avons, dans cette partie de la thèse, étudié le cas de certains antibiotiques pour lesquels les marqueurs dynamiques d'efficacité n'existent pas.

En effet, l'estimation d'un régime approprié ou de doses adéquates est essentielle pour l'efficacité d'un antibiotique, mais aussi pour la surveillance et le contrôle de l'occur-

rence de nouvelles souches de bactéries résistantes [11, 12]. Ceci passe nécessairement par l'estimation d'une valeur de concentrations plasmatiques à atteindre afin d'observer une réponse thérapeutique adéquate. Cette concentration, appelée concentration critique, peut être déterminée dans les conditions *in vitro* ou *in vivo* [11–15]. La première approche, qui se fait (*in vitro*) dans des conditions idéales de laboratoire et avec une concentration unique, aboutit à l'estimation de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Cette méthode ignore totalement les fluctuations de concentrations qui sont directement liées au rythme de prise médicamenteuse et aux paramètres pharmacocinétiques. De plus, les modalités d'évaluation de l'efficacité sont identiques pour tous les antimicrobiens oubliant de ce fait, l'activité antimicrobienne intrinsèque propre à chaque antibiotique. Par exemple, certains antibiotiques, pour être efficaces, nécessitent un contact (temps d'exposition) plus prolongé avec le germe tandis qu'une forte dose de départ est suffisante pour d'autres. La seconde approche utilise les données pharmacocinétiques et cliniques afin d'établir des paramètres pharmacodynamiques appropriés qui reflètent le comportement du médicament dans les conditions *in vivo*. Elle se base sur certains paramètres PK/PD statiques tels que  $AUC$ , le  $C_{Max}$ , etc, [13, 15–22]. Tout comme pour la méthode d'antibiogramme, cette approche *in vivo* reste inadaptée dans un contexte de variabilité interindividuelle de paramètres PK/PD et d'autres sources potentielles de variabilité (irrégularité de prise de doses).

En effet, nous avons vu que l'utilisation de la concentration moyenne en tant que marqueur peut conduire à une interprétation inadéquate de l'efficacité des médicaments, puisque des profils PK différents sont susceptibles d'avoir une même concentration moyenne tout en ayant des performances thérapeutiques différentes. Néanmoins cette approche a l'avantage de considérer l'activité antimicrobienne propre à chaque molécule. En nous fondant donc sur cette dernière considération, nous avons été amenés à développer de nouvelles méthodologies d'estimation de l'efficacité des médicaments ayant des marqueurs d'efficacité *in vivo* statiques. L'efficacité antibactérienne étant le résultat d'un processus dynamique complexe qui dépend à fois de la concentration et du temps nous avons, en lieu et place de l'*AUC* ou d'autres paramètres statiques, intégré l'ensemble des fonctions pharmacodynamiques (*in vitro* et *in vivo*) pour évaluer l'efficacité d'un régime de traitement antibiotique. Il s'agit de la généralisation de la méthode classique de l'aire sous la courbe d'évaluation des médicaments par inclusion des informations tirées de la courbe concentration-effet établie *in vitro*. Cette nouvelle approche, que nous avons appelée la méthode *AUC* pondérée, prend en compte les informations contenues dans chaque profil de concentrations. En d'autres termes, elle associe l'étendue de la consommation du médicament et les fluctuations liées aux rythmes de prises et aux paramètres PK. Cette approche peut être adaptée à toutes les situations où une variabilité de profil de concentrations plasmatiques peut se pro-

duire. Notre démarche trouve son intérêt dans le cas particulier des antibiotiques où il est toujours possible d'établir une relation concentration-effet dans les conditions *in vitro*.

Une autre question intéressante que soulève notre méthode concerne la courbe d'efficacité des antibiotiques. Avec la méthode traditionnelle, la courbe de prédiction de l'efficacité est linéairement proportionnelle à la dose d'exposition puisque ces indices traditionnels d'efficacité sont proportionnels à la quantité consommée de médicaments. Cette linéarité peut s'expliquer également par le fait que la méthode traditionnelle n'incorpore pas le mécanisme réel de l'activité antibactérienne de la molécule comme établie dans les conditions *in vitro*. Les courbes dose-effet des antibiotiques déterminées dans les conditions *in vitro* indiquent des zones de concentrations sans effet thérapeutique. Ces fonctions d'efficacité sont généralement de type  $E_{max}$ . Donc l'approche traditionnelle qui ne prend pas en compte cette propriété tend à surestimer l'efficacité des petites doses menant donc à des risques d'échec thérapeutique ou de sélection de bactéries résistantes. De plus, il est difficile de prédire la zone de doses du médicament favorable à la sélection des bactéries résistantes et des zones de concentrations à effet maximal. La connaissance d'une telle information serait pertinente dans le contrôle et la surveillance d'apparition de souches de bactéries résistantes. De manière plus générale, nous constatons que la méthode classique est



moins appropriée comme outil nécessaire à l'utilisation judicieuse des antibiotiques en élevage animal. Par contre, avec l'incorporation de la fonction antibactérienne (courbe concentration-effet) obtenue *in vitro* dans l'évaluation de l'efficacité *in vivo* de l'antibiotique, comme nous l'avons fait au cours de cette recherche, la détermination de ces différentes zones est plus facile et partant, la surveillance adéquate de l'émergence de bactéries résistantes.

Cependant, cette approche nécessite la connaissance fine de la fonction d'efficacité et la pharmacocinétique du médicament. De plus, la résolution de la fonction d'efficacité, qui est la combinaison des deux premières fonctions, (fonction d'efficacité et pharmacocinétique) peut être complexe voire impossible analytiquement et seule l'approche numérique peut être envisageable. De ce fait, cette méthode pourrait requérir la connaissance et l'utilisation des algorithmes mathématiques et informatiques de résolution des équations complexes et numériques. En outre, bien qu'elle soit fondée sur des modèles déjà existants, nous souhaitons néanmoins la valider dans l'avenir avec les données expérimentales.

### **1.1.1.2 L'influence du comportement alimentaire de groupe sur l'issue thérapeutique d'un traitement initié à travers l'aliment**

Plus de 33% des médicaments consommés à travers le monde sont destinés à l'agriculture [23–25]. Ces médicaments sont utilisés principalement dans un but curatif, préventif et comme promoteur de croissance. Ils peuvent être utilisés individuellement ou collectivement à travers l'aliment ou l'eau de boisson [23, 26].

Le traitement collectif des animaux par l'alimentation est une pratique très courante en élevage surtout en phase d'engraissement. Cette pratique permet d'assurer une bonne santé physique et un bien-être psychologique de l'animal (évite le stress chez les animaux). En outre, elle réduit le coût de production par un gain de temps et un nombre réduit d'employés. Toutefois, cette pratique entraîne une irrégularité de prise du médicament dans le groupe. Tout comme la non-observance thérapeutique chez l'humain, elle peut avoir de sérieuses conséquences sur la réponse thérapeutique de façon générale et l'émergence de souches d'agents microbiens résistants aux xénobiotiques en particulier [23, 25, 27–35]. Parallèlement, elle peut particulièrement entraîner des erreurs dans l'établissement des normes de résidus de médicament dans les viandes de consommation.

Malgré ces conséquences d'ordre santé publique, cette pratique est rarement prise en compte lors des études d'efficacité ou de détermination des limites maximales de

résidus dans les viandes. Cette situation est liée essentiellement à la complexité des études reliant de façon concomitante les modèles de comportement alimentaire collectif de groupe, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique. En effet, ces modèles ont été individuellement plus ou moins élaborés dans la littérature, mais la combinaison des trois modèles n'a jamais été réalisée. Le modèle que nous avons développé dans le cadre de cette recherche, est l'un des premiers outils mathématiques qui a permis de relier le comportement alimentaire de groupe aux profils pharmacocinétiques des concentrations plasmatiques d'un médicament administré à un groupe d'animaux vivant ensemble. En d'autres mots, nous avons, à partir de la stratégie alimentaire individuelle développée par chaque animal, généré le type de profil pharmacocinétique correspondant.

De manière générale, ce modèle a permis de bien différencier les profils de concentrations plasmatiques des animaux en fonction de leur rang social. Il ressort de cette étude que les animaux traités collectivement présentent une grande variabilité inter-individuelle de profils de concentrations plasmatiques. Ces résultats contredisent le postulat selon lequel les animaux traités en groupe à travers l'alimentation ont le même niveau de protection thérapeutique. Nos résultats sont en conformité avec les conclusions obtenues par Kirlov et al. dans la réalisation des modèles compartimentaux d'analyse de profils de concentrations plasmatiques des médicaments administrés

chez les porcs traités collectivement à travers l'alimentation [36]. Ces auteurs n'ont pu réaliser des modèles PK compartimentaux chez les porcs traités collectivement à travers l'alimentation à cause de la très grande diversité de profils de concentrations plasmatiques entre les animaux.

Tout comme dans l'observance thérapeutique, la réalisation d'une telle étude et partant l'estimation adéquate des paramètres PK ne reposent essentiellement que sur la qualité de l'échantillonnage (en observance humaine on parlera de l'histoire la plus précise de la prise médicamenteuse).

En considération de ce qui précède, nous avons, dans l'article II, développé trois approches qui permettent de réduire de possibles incertitudes dues à cette source de variabilité interindividuelle (variabilité due au statut hiérarchique des animaux) dans l'estimation des paramètres PK et/ou PD.

Notre approche a consisté à définir les meilleurs temps de prélèvements sanguins en prenant en compte l'influence du statut social de chaque sous-groupe d'animaux. Parmi les algorithmes développés, la méthode des percentiles fournit des informations pertinentes pour le suivi des animaux traités avec les médicaments temps-dépendants pour lesquels l'efficacité est directement liée au temps d'exposition.

En effet, à l'aide de cet algorithme, il est possible de définir un temps exact où on peut obtenir une concentration correspondant au percentile voulu et la comparer à la

concentration de référence qui est en général la concentration minimale à laquelle le patient doit être exposé pendant un certain pourcentage de temps par rapport au temps total d'exposition. Parallèlement au contrôle de la non-observance, il s'agit ici de trouver un temps de prélèvement qui donne exactement la concentration résiduelle reflétant l'irrégularité de la prise médicamenteuse en fonction du statut social de l'animal.

Un autre avantage du modèle CFBPK développé dans ce travail, est qu'il peut être d'une grande utilité dans la détermination de la limite maximale des résidus des médicaments dans les viandes. En effet, les consommateurs sont de plus en plus exigeants sur la salubrité ou l'innocuité des aliments qu'ils consomment, ce qui oblige les producteurs et les transformateurs de denrées alimentaires à initier des programmes de qualité afin de contrôler les trois types de dangers qui nuisent à la santé des consommateurs. Il s'agit des dangers microbiologiques, physiques (exemple bris d'aiguille) et chimiques (résidus de médicaments ou de pesticides). Dans la production animale, la présence de résidus de médicaments, par exemple d'antibiotiques, peut avoir des conséquences sur la santé des consommateurs et aussi des conséquences économiques. Par exemple, les résidus de certains antibiotiques tels que les pénicillines sont à l'origine de graves réactions allergiques chez certains patients.

Pour ramener la valeur des résidus à un niveau acceptable (limite maximale de

résidu (LMR)), les producteurs doivent se conformer aux prescriptions vétérinaires. En d'autres termes, ils doivent respecter les posologies et le délai d'attente qui correspondent à l'intervalle de temps entre la dernière dose de médicaments administrés et le moment où la concentration tissulaire du xénobiotique est ramenée à une valeur acceptable (LMR) pour la santé des consommateurs. Ce délai d'attente est déterminé pour une dose précise du médicament. Toute variation de la dose peut alors modifier la période d'attente surtout pour les médicaments ayant une longue demi-vie d'élimination tissulaire (nétromycine, ceftuofur cristalline, oxytétracycline L.A. etc.).

Le traitement de groupe par l'alimentation est une source d'irrégularité des prises et donc des doses, pouvant alors conduire à des violations en regard des résidus médicamenteux autorisés dans la viande. Le modèle, ainsi développé dans ce travail, peut servir de stratégie intéressante dans la réduction des incertitudes lors de l'estimation des LMR des médicaments ayant un temps moyen de résidence (MRT) élevé. En effet, l'estimation et la précision de LMR reposent essentiellement sur la qualité des données pharmacocinétiques dépendant elles-mêmes du temps optimal d'échantillonnage sanguin ou tissulaire.

### **1.1.2 Approche de réduction de l'impact de la variabilité inter-individuelle de profils PK sur l'issue thérapeutique**

Plusieurs approches pour éviter ou réduire l'irrégularité de la prise du médicament sont utilisées en médecine humaine et vétérinaire. Les stratégies reposant essentiellement sur une amélioration individuelle et collective de la concordance entre le comportement prescrit et la conduite effective ont donné des résultats décevants. Devant un tel constat, une nouvelle stratégie a été développée et permet d'attaquer le problème de l'irrégularité de la prise du médicament en amont. Plus précisément, il s'agit de définir un régime thérapeutique qui tolère les omissions en se fondant sur les posologies de prise médicamenteuse ; ou encore de prendre en compte les paramètres PK et PD pour caractériser ou développer des médicaments moins exigeant aux oublis.

Dans le cadre de ce travail, nous avons orienté nos efforts vers cette dernière voie de recherche, afin d'analyser les paramètres PK/PD et proposer des concepts nouveaux capables de classer les molécules en fonction de leur degré d'indulgence aux oublis. Mais, surtout de dégager de nouvelles pistes de réflexion sur le développement de médicaments aptes à tolérer les omissions sporadiques de prise de doses. Notre démarche a consisté à évaluer l'influence des paramètres PK/PD sur un marqueur d'effet de l'oubli selon une approche d'analyse de sensibilité globale qui tient compte des corrélations pouvant exister entre ces différents paramètres. Il s'agit ici de quantifier

l'influence réelle de chaque paramètre d'entrée sachant l'impact des autres sur la variable de sortie (l'output).

L'approche ASG permet également de prendre en considération les relations inter-dépendantes complexes qui pourraient exister entre ces mêmes paramètres. Son choix par rapport aux autres méthodes d'analyse de sensibilité telles que l'Analyse de Sensibilité Locale (ASL), est qu'elle couvre tous les espaces de variation et s'adapte aux modèles non-linéaires [37–40].

Comme mentionné ci-haut, cette analyse tout comme celles publiées dans la littérature aboutit à l'identification des paramètres PK/PD importants qui permettent de catégoriser les médicaments ou le prototype de médicaments indulgents à l'irrégularité de prise médicamenteuse. Cependant, une telle classification peut dans certaines circonstances présenter des limites. En effet, l'utilisation d'un seul paramètre PK ou PD pour identifier ou classer les médicaments comme ce fut le cas dans les études antérieures [2, 3], peut aboutir à des résultats erronés puisqu'ignorant les effets potentiels d'autres paramètres. De plus, la comparaison des médicaments en termes de molécule indulgente peut dans certains cas devenir très complexe voire impossible quand plusieurs paramètres influencent à la fois l'output. Par exemple, lorsque pour un output donné, on identifie  $K_e$  et  $K_{off}$  comme des paramètres importants, la classification de deux médicaments ( $M_1$  et  $M_2$ ) en fonction de ces deux paramètres peut devenir



difficile, si aucun des médicaments n'est dominant à la fois pour les deux paramètres. C'est à dire lorsque  $M_1$  est dominant pour  $K_e$  et  $M_2$  pour  $K_{off}$ , il serait difficile sur la base de ces deux paramètres de choisir parmi les deux médicaments celui qui tolère le mieux les oublis.

Pour donc pallier cette insuffisance, nous avons introduit un algorithme qui rend plus facile la classification des médicaments entre eux. Il s'agit en effet, du calcul d'un indice de tolérance propre à chacun des médicaments à comparer (CDFI). Cette valeur unique de comparaison est rapidement estimée à partir de simple calcul algébrique utilisant les valeurs des coefficients de corrélation préalablement estimées et des paramètres PK/PD propres à chaque médicament.

Le choix et la classification des médicaments à l'aide de cette approche sont en conformité avec ceux des méthodes de simulation et des données expérimentales. Cependant, dans un contexte pratique, notre méthode montre un avantage certain sur la simulation qui requière une connaissance préalable des outils informatiques et des logiciels spéciaux. En d'autres mots, elle pourrait éviter des coûts additionnels de traitement qu'engendreraient des études de simulation ou des études cliniques.

Comme on le voit, l'approche développée dans ce travail pourrait constituer un point de départ dans le contrôle et la réduction de l'impact de la non-conformité aux recommandations prescrites. En outre, l'indice de comparaison calculée à partir de

cette analyse peut être un outil pertinent dans la classification et la comparaison des médicaments de la même classe pharmacologique en regard de leur efficacité dans un contexte d'irrégularité de prise médicamenteuse. En outre, elle pourrait servir d'outil de choix thérapeutique pour les praticiens et autres dispensateurs de médicaments.

## Conclusion

L'irrégularité de la prise médicamenteuse est la principale cause de l'échec d'un traitement médical et des essais cliniques. Malheureusement cette situation est presque inévitable en raison de son caractère multifactoriel et de la subjectivité des méthodes d'évaluation et de contrôle. Sa complexité fait que les études destinées à son évaluation et son contrôle intègrent des approches mathématiques indirectes fondées sur des modèles pharmacionique, pharmacocinétique et pharmacodynamique. Dans cette thèse, nous avons également poursuivi dans cette aire de recherche. Nos apports majeurs à cette problématique se situent à trois niveaux. Dans un premier temps, nous avons proposé une nouvelle stratégie d'évaluation et de suivi des patients sous traitement aux antibiotiques en mettant l'accent sur l'efficience du profil pharmacocinétique et non sur l'utilisation d'un paramètre moyen. Dans un second temps nous avons, pour la première fois, à l'aide des méthodes mathématiques plus avancées, modélisé et relié le comportement alimentaire de groupe des animaux au profil PK. Cette étude a permis de proposer des périodes d'échantillonnage sanguin afin de permettre la réalisation des études de modélisation PK dans un contexte de variabilité PK. Enfin, l'un des apports majeurs de ces travaux est l'établissement de l'indice de classification et de comparaison des médicaments en termes d'indulgence aux oublis. Cet indice, proposé après l'étude de sensibilité des paramètres PK/PD, sera sans aucun doute un outil précieux

274

pour contrôler en amont l'effet de l'irrégularité sur l'issue thérapeutique.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*. 2000 ;14(4) :357–66.
  
- [2] Blesius A, Chabaud S, Cucherat M, Mismetti P, Boissel JP, Nony P. Compliance-guided therapy : a new insight into the potential role of clinical pharmacologists. *Clin Pharmacokinet*. 2006 ;45(1) :95–104.
  
- [3] Boissel JP, Nony P. Using pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships to predict the effect of poor compliance. *Clin Pharmacokinet*. 2002 ;41(1) :1–6.
  
- [4] Kastrissios H, Blaschke TF. Medication compliance as a feature in drug development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997 ;37 :451–75.
  
- [5] Kenna LA, Labbe L, Barrett JS, Pfister M. Modeling and simulation of adherence : approaches and applications in therapeutics. *AAPS J*. 2005 ;7(2) :E390–407.
  
- [6] Li J, Nekka F. A pharmacokinetic formalism explicitly integrating the patient drug compliance. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007 ;34 :115–139.

- [7] Li J, Petit-Jetté E C, Gohore D Bi, Fenneteau F, Del Castillo JR, Nekka F. Assessing pharmacokinetic variability directly induced by drug intake behaviour through development of a feeding behaviour-pharmacokinetic model. *J Theor Biol.* 2008 ;251(3) :468–79.
- [8] Vrijens B, Goetghebeur E, de Klerk E, Rode R, Mayer S, Urquhart J. Modelling the association between adherence and viral load in HIV-infected patients. *Stat Med.* 2005 ;24(17) :2719–31.
- [9] Vrijens B, Tousset E, Rode R, Bertz R, Mayer S, Urquhart J. Successful projection of the time course of drug concentration in plasma during a 1-year period from electronically compiled dosing-time data used as input to individually parameterized pharmacokinetic models. *J Clin Pharmacol.* 2005 ;45 :461–467.
- [10] Wu H, Huang Y, Acosta EP, Park JG, Yu S, Rosenkranz SL, et al. Pharmacodynamics of antiretroviral agents in HIV-1 infected patients : using viral dynamic models that incorporate drug susceptibility and adherence. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2006 ;33(4) :399–419.
- [11] Bryskier A. Antimicrobial agents : antibacterials and antifungals / edited by André Bryskier. Washington, D.C. : ASM Press ; 2005.

- [12] Fauchère JL. Bacteriologie generale et médicale / Jean-Louis Fauchère, Jean-Loup Avril. Paris : Ellipses ; 2002.
- [13] Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics : critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol.* 2004 ;2(4) :289–300.
- [14] Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis.* 2003 ;7 :S13–20.
- [15] Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect.* 2001 ;7(11) :589–96.
- [16] Craig JV. Measuring social behavior : social dominance. *J Anim Sci.* 1986 ;62(4) :1120–9.
- [17] Craig WA. Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear Nose Throat J.* 1998 ;77(6 Suppl) :7–11 ; discussion 11–2.
- [18] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters : rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998 ;26(1) :1–10 ; quiz 11–2.
- [19] Drusano GL. How does a patient maximally benefit from anti-infective chemotherapy ? *Clin Infect Dis.* 2004 ;39(8) :1245–6.

- [20] Drusano GL. Prevention of resistance : a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis.* 2003 ;36(Suppl 1) :S42–50.
- [21] Mouton JW. Why the AUC/MIC ratio should not be used to predict the effects of beta-lactams. *Clin Infect Dis.* 2002 ;35(2) :209–10.
- [22] Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 ;19(4) :355–358.
- [23] McEwen SA, Fedorka-Cray PJ. Antimicrobial use and resistance in animals. *Clin Infect Dis.* 2002 ;34 Suppl 3 :S93–S106.
- [24] McKellar QA. Resistance aux antibiotiques : le point de vue du veterinaire. *Br Med J.* 1998 ;317 :610–611.
- [25] Ungemach FR, Muller-Bahrtdt D, Abraham G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol.* 2006 ;296 Suppl 41 :33–8.
- [26] Larrabee WL. Formulation of drugs for administration via feed or drinking water. In : Blodinger J, editor. *Formulation of Veterinary Dosage Forms.* Marcel Dekker Inc.,New York ; 1983. p. 175–204.



- [27] Lipsitch M, Singer RS, Levin BR. Antibiotics in agriculture : when is it time to close the barn door ? Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 ;99(9) :5752–4. 0027-8424 (Print) Comment Journal Article Review.
- [28] Lorian V, Atkinson B. Bacterial resistance to antibiotics in the United States. Ten million strains, nine species and sixteen antibiotics. Drugs Exp Clin Res. 1987 ;13(8) :457–77. 0378-6501 (Print) Journal Article.
- [29] Marshall B, Petrowski D, Levy SB. Inter- and intraspecies spread of Escherichia coli in a farm environment in the absence of antibiotic usage. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 ;87(17) :6609–13.
- [30] Mathew AG, Beckmann MA, Saxton AM. A comparison of antibiotic resistance in bacteria isolated from swine herds in which antibiotics were used or excluded. J Swine Health Prod. 2001 ;9(3) :125–129.
- [31] Mathew AG. Management of antibiotic resistance in swine production. J Swine Health Prod. 2003 ;p. 419–425.
- [32] Shea KM. Antibiotic resistance : what is the impact of agricultural uses of antibiotics on children's health ? Pediatrics. 2003 ;112(1 Pt 2) :253–8.
- [33] Smith DL, Harris AD, Johnson JA, Silbergeld EK, J G morris J. Animal an-

tibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria. PNAS. 2002 ;99(9) :6434–6439.

[34] Sørum H, Sunde M. Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. Veterinary research. 2001 ;32 :227–241.

[35] Wallmann J, Schröter K, Wieler LH, Kroker R. National antibiotic resistance monitoring in veterinary pathogens from sick food-producing animals : The german programme and results from the 2001 pilot study. Int J Antimicrob Agents. 2003 ;22 :420–428.

[36] Kilroy CR, Hall WF, Bane DP, Bevill RF, Koritz GD. Chlortetracycline in swine—bioavailability and pharmacokinetics in fasted and fed pigs. J Vet Pharmacol Ther. 1990 ;13(1) :49–58.

[37] Saltelli A, Tarantola S, Campolongo F, Ratto M. Sensitivity analysis in practice : A guide to assessing Scientific Model. Hardcover, editor. John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester West Sussex PO19 SSQ, England ; April 2004.

[38] Saltelli A, Ratto M, Tarantola S, Campolongo F. Sensitivity analysis for chemical models. Chem Rev. 2005 ;105(7) :2811–28.

- [39] Zádor J, Zsély IG, Turányi T, Ratto M, Tarantola S, Saltelli A. Local and global uncertainty analyses of a methane flame model. *J Phys Chem A*. 2005 ;109(43) :9795–807.
- [40] Fenneteau J F; Li, Nekka F. Assessing drug distribution in tissues expressing P-glycoprotein using physiologically based pharmacokinetic modeling : identification of important model parameters through global sensitivity analysis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2009 ;36(6) :495–522.