



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Université de Lorraine

2012

---

Faculté de Pharmacie

**MÉMOIRE du DIPLÔME D'ÉTUDES  
SPÉCIALISÉES de PHARMACIE  
HOSPITALIÈRE et des COLLECTIVITÉS**

Soutenu devant le Jury Interrégional le 13 Avril 2012  
par Lakshmi RUGHOO  
née le 10 mars 1984

Conformément aux dispositions de l'arrêté  
du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THÈSE**  
**pour le DIPLÔME D'ÉTAT**  
**de DOCTEUR en PHARMACIE**

**Étude de la relation entre le volume de  
distribution et le poids corporel chez les  
patients traités par amikacine**

**Composition du jury**

<i>Président :</i>	Philippe Maincent	Professeur des Universités, Nancy
<i>Examineurs :</i>	Geneviève Ubeaud Séquier Béatrice Demoré	PU-PH, Strasbourg MCU-PH, Nancy
<i>Directeurs de thèse :</i>	Laurent Bourguignon Pascal Maire	Pharmacien, Lyon Pharmacien, Lyon

---

Mis en page avec la classe thloria.

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2011-2012**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

**Responsable de la filière Officine :**

**Responsables de la filière Industrie :**

**Responsable du Collège d'Enseignement**

**Pharmaceutique Hospitalier :**

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Bertrand RIHN

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANT HONORAIRE**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ✕	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN ✕	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ✕	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ✕	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
<b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
<b>PROFESSEUR AGREGÉ</b>		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

✕ En attente de nomination

*\*Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes



## **SERMENT DES APOTHICAIRES**



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**







*« LA FACULTÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES, CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES  
COMME PROPRES À LEUR AUTEUR »*



## Remerciements

À Monsieur le Professeur Philippe MAINCENT

*Vous avez accepté de présider ce jury de thèse.  
Soyez en remercié et veuillez trouver ici le témoignage de ma vive reconnaissance.*

À Madame le Professeur Geneviève UBEAUD-SÉQUIER

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse en tant que spécialiste en pharmacocinétique.  
Veuillez-trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À Monsieur le Docteur Pascal MAIRE

*Vous m'avez donné l'opportunité d'étudier la pharmacocinétique de population par ce travail de recherche. Pendant ces quatre mois dans votre service, j'ai découvert une vision alternative de la pharmacie hospitalière. Vous m'avez encouragée et motivée à poursuivre dans une carrière hospitalo-universitaire.  
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

À Monsieur le Docteur Laurent BOURGUIGNON

Tu as dirigé ce travail de recherche. Tu m'as fait découvrir avec plaisir la modélisation pharmacocinétique. Malgré la distance, tu as toujours été disponible pour répondre à mes questions et me conseiller pour la rédaction de ma thèse.  
Je tiens à te remercier et te témoigne ma plus grande reconnaissance.

À Madame le Docteur Béatrice DEMORÉ

*Depuis 7 ans, vous m'avez fait apprécier la pharmacie clinique principalement dans les domaines de l'infectiologie et de l'hématologie.  
Je vous remercie pour votre disponibilité à toute épreuve, vos conseils et votre écoute. Vous avez toujours été bienveillante, en particulier pendant les moments difficiles et de doute.  
Vous avez accepté avec gentillesse de juger cette thèse qui clôture ces cinq années d'internat à Nancy.  
Veuillez trouvez ici le témoignage de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.*



*"Il nous faut peu de mots pour parler de l'essentiel"*  
*Paul Éluard*



# Table des matières

Table des figures	xix
Liste des tableaux	xxi
Liste des symboles	xxiii

## Introduction

## Chapitre 1

### Pharmacocinétique

1.1	Un processus physiologique complexe . . . . .	5
1.1.1	Absorption . . . . .	7
1.1.1.1	Transport passif . . . . .	7
1.1.1.2	Transport actif . . . . .	7
1.1.1.3	Autres transports . . . . .	8
1.1.1.4	Influence de l'état physio-pathologique sur l'absorption . . . . .	8
1.1.2	Distribution . . . . .	8
1.1.2.1	Fixation aux protéines plasmatiques . . . . .	8
1.1.2.2	Diffusion tissulaire . . . . .	9
1.1.3	Métabolisme . . . . .	10
1.1.3.1	Réactions de phase 1 . . . . .	10
1.1.3.2	Réactions de phase 2 . . . . .	10
1.1.4	Élimination . . . . .	11
1.1.4.1	Élimination rénale . . . . .	11
1.1.4.2	Élimination hépatique . . . . .	11
1.1.5	Notions pharmacocinétiques et formules de calcul . . . . .	12
1.1.5.1	Biodisponibilité . . . . .	12
1.1.5.2	Volume de distribution . . . . .	12
1.1.5.3	Clairance . . . . .	13



1.1.5.4	Demi-vie . . . . .	13
1.1.6	Variabilité pharmacocinétique . . . . .	14
1.1.6.1	Généralités . . . . .	14
1.1.6.2	Patient infecté et conséquences pharmacocinétiques . . . . .	15
1.2	Modélisation pharmacocinétique . . . . .	16
1.2.1	Approche compartimentale . . . . .	16
1.2.1.1	Principe, modèle . . . . .	16
1.2.1.2	Micro constantes . . . . .	17
1.2.1.3	Équations mathématiques . . . . .	17
1.2.1.3.1	Équations différentielles . . . . .	17
1.2.1.3.2	Équation de conversion en concentration . . . . .	18
1.2.1.3.3	Solution analytique . . . . .	18
1.2.1.3.4	Macro constantes . . . . .	18
1.2.1.4	Modèles usuels et exemples . . . . .	19
1.2.1.4.1	Modèle monocompartimental sans compartiment d'ab- sorption . . . . .	19
1.2.1.4.1.1	Représentation schématique . . . . .	19
1.2.1.4.1.2	Équations différentielles . . . . .	19
1.2.1.4.2	Modèle bicompartimental sans compartiment d'absorption	20
1.2.1.4.2.1	Représentation schématique . . . . .	20
1.2.1.4.2.2	Équations différentielles . . . . .	20
1.2.1.4.3	Modèle monocompartimental avec compartiment d'ab- sorption . . . . .	21
1.2.1.4.3.1	Représentation schématique . . . . .	21
1.2.1.4.3.2	Équations différentielles . . . . .	21
1.2.1.4.4	Modèle bicompartimental avec compartiment d'absorption	22
1.2.1.4.4.1	Représentation schématique . . . . .	22
1.2.1.4.4.2	Équations différentielles . . . . .	22
1.2.2	Approche non compartimentale . . . . .	23
1.2.3	Modèles physiologiques . . . . .	23
1.2.3.1	Principe . . . . .	23
1.2.3.2	Intérêts et inconvénients . . . . .	23
1.2.4	Pharmacocinétique de population . . . . .	24
1.2.4.1	Estimation des paramètres de population . . . . .	24
1.2.4.1.1	Méthode du pool de données . . . . .	24
1.2.4.1.2	Approches en deux étapes . . . . .	25
1.2.4.1.3	Approche en une étape . . . . .	25

---

1.2.4.2	Modèle pharmacostatistique . . . . .	26
1.2.4.2.1	Modèle structural et paramétrique . . . . .	26
1.2.4.2.2	Modèle d'erreur . . . . .	26
1.2.4.2.2.1	Gestion de l'erreur associée aux mesures . . . . .	26
1.2.4.2.2.2	Gestion des autres types d'erreurs . . . . .	27
1.3	Contrôle de la thérapeutique et adaptation posologique . . . . .	27
1.3.1	Principe : contrôler la variabilité pharmacocinétique . . . . .	27
1.3.2	Contrôleur MAP Bayésien . . . . .	28
1.3.2.1	Estimation . . . . .	28
1.3.2.1.1	Généralités . . . . .	28
1.3.2.1.2	Optimisation de la fonction objectif . . . . .	28
1.3.2.1.3	Génération des jeux de paramètres . . . . .	29
1.3.2.2	Contrôle . . . . .	29
1.3.3	Contrôleur à Modèle Multiple . . . . .	29
1.3.4	Autres contrôleurs . . . . .	29
1.3.4.1	Hybrid Bayesian . . . . .	29
1.3.4.2	Sequential MAP Bayesian . . . . .	30
1.3.4.3	Sequential Multiple Model . . . . .	30
1.3.4.4	Interacting multiple model . . . . .	30

<b>Chapitre 2</b> <b>Amikacine</b>
---------------------------------------

2.1	Introduction . . . . .	32
2.2	Pharmacodynamie des aminosides . . . . .	32
2.2.1	Mécanisme d'action . . . . .	32
2.2.2	Toxicité . . . . .	32
2.2.3	Efficacité thérapeutique . . . . .	33
2.3	Pharmacocinétique clinique des aminosides . . . . .	34
2.3.1	Absorption . . . . .	34
2.3.2	Distribution . . . . .	34
2.3.3	Élimination . . . . .	34
2.3.4	Facteurs de variabilité . . . . .	34
2.3.4.1	Variabilité inter-individuelle . . . . .	34
2.3.4.2	Variabilité intra-individuelle . . . . .	35

<b>Chapitre 3</b>	
<b>Travail Expérimental</b>	
3.1	Objectif . . . . . 39
3.2	Matériel et Méthodes . . . . . 39
3.2.1	Patients . . . . . 39
3.2.1.1	Bases de données . . . . . 39
3.2.1.2	Critères d'exclusion des patients . . . . . 39
3.2.1.3	Données utilisées . . . . . 39
3.2.1.3.1	Données anthropométriques . . . . . 39
3.2.1.3.2	Thérapeutique . . . . . 40
3.2.1.4	Randomisation des patients . . . . . 40
3.2.2	Modélisation pharmacocinétique . . . . . 40
3.2.2.1	Modèle utilisé . . . . . 40
3.2.2.2	Recherche du modèle d'erreur associée aux mesures . . . . . 40
3.2.2.3	Estimation des paramètres pharmacocinétiques par l'algorithme de calcul . . . . . 40
3.2.2.3.1	Performances générales du modèle . . . . . 41
3.2.2.3.2	Paramètres de population . . . . . 42
3.2.2.3.3	Paramètres individuels . . . . . 42
3.2.3	Étude de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution 42
3.2.3.1	Recherche de l'existence d'une régression linéaire . . . . . 42
3.2.3.1.1	Diagramme de corrélation . . . . . 42
3.2.3.1.2	Coefficient de corrélation . . . . . 43
3.2.3.1.3	Coefficient de détermination et test de régression linéaire simple . . . . . 43
3.2.3.2	Mesure de l'intensité de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution . . . . . 44
3.2.3.2.1	Le test du $\chi^2$ d'indépendance . . . . . 44
3.2.3.2.2	Le rapport des cotes ou odds ratio . . . . . 45
3.2.3.2.3	Le coefficient Q de Yule . . . . . 45
3.2.3.2.4	Les probabilités conditionnelles . . . . . 46
3.2.3.2.5	Le test du coefficient Z de Ducher . . . . . 46

---

3.3	Résultats . . . . .	47
3.3.1	Patients . . . . .	47
3.3.1.1	Base de données . . . . .	47
3.3.1.2	Randomisation des patients . . . . .	47
3.3.1.3	Caractéristiques de la population modélisée . . . . .	47
3.3.2	Modélisation pharmacocinétique . . . . .	48
3.3.2.1	Modèle utilisé . . . . .	48
3.3.2.2	Recherche du modèle d'erreur associée aux mesures . . . . .	49
3.3.2.3	Estimation des paramètres pharmacocinétiques par l'algorithme de calcul . . . . .	50
3.3.2.3.1	Performances générales du modèle . . . . .	50
3.3.2.3.2	Paramètres de la population . . . . .	53
3.3.2.3.3	Paramètres individuels . . . . .	55
3.3.3	Étude de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution . . . . .	55
3.3.3.1	Recherche de l'existence d'une régression linéaire . . . . .	55
3.3.3.2	Mesure de l'intensité de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution . . . . .	57
3.3.3.3	Comparaison des deux populations obtenues . . . . .	64
3.4	Discussion-Conclusion . . . . .	65
3.4.1	Résultats principaux . . . . .	65
3.4.1.1	Linéarité entre le volume de distribution et le poids corporel? . . . . .	65
3.4.1.2	Dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution? . . . . .	65
3.4.1.2.1	Tests utilisés . . . . .	65
3.4.1.2.2	Comparaison des deux populations . . . . .	66
3.4.2	Relations discontinues . . . . .	66
3.4.3	Intérêt du test $Z$ de Ducher . . . . .	66

3.4.4	Limites méthodologiques . . . . .	67
3.4.4.1	Patients . . . . .	67
3.4.4.2	Régression linéaire . . . . .	67
3.4.4.3	Modélisation pharmaceutique . . . . .	67
3.4.4.3.1	Modèle choisi . . . . .	67
3.4.4.3.2	Courbe d'erreur . . . . .	68
3.4.4.3.3	Valeurs des paramètres extrêmes . . . . .	68
3.4.4.3.4	Validation du modèle . . . . .	68
3.4.4.4	Mesure de l'indépendance . . . . .	68
3.4.4.4.1	Tests utilisés . . . . .	68
3.4.4.4.2	Modalités des variables . . . . .	68
3.4.5	Hypothèses et Perspectives . . . . .	69

## Bibliographie

Bibliographie	71
---------------	----

## Annexe A

Distribution des paramètres pharmacocinétiques pour chaque sous groupe

## Annexe B

Distributions graphiques des paramètres pharmacocinétiques pour le sous groupe  
1

## Annexe C

Paramètres pharmacocinétiques individuels et covariables des patients du sous  
groupe 1

## Annexe D

Résumé de la communication affichée : 31ème RICAI - 1 et 2 décembre 2011

# Table des figures

1.1	Parcours d'un médicament dans le corps humain. . . . .	5
1.2	Représentation schématique d'un modèle monocompartimental sans compartiment d'absorption. . . . .	19
1.3	Représentation schématique d'un modèle bicompartimental sans compartiment d'absorption. . . . .	20
1.4	Représentation schématique d'un modèle monocompartimental avec compartiment d'absorption. . . . .	21
1.5	Représentation schématique d'un modèle bicompartimental avec compartiment d'absorption. . . . .	22
3.1	Représentation schématique du modèle utilisé pour notre étude de pharmacocinétique de population. . . . .	48
3.2	Erreur associée à la mesure en fonction de la concentration mesurée. . . . .	49
3.3	Représentation de la relation entre les concentrations prédites et observées en <i>a priori</i> pour le sous groupe n°1. . . . .	52
3.4	Représentation de la relation entre les concentrations prédites et observées en <i>a posteriori</i> pour le sous groupe n°1. . . . .	52
3.5	Histogramme représentant la distribution du poids corporel pour la population d'étude. . . . .	54
3.6	Histogramme représentant la distribution du volume de distribution pour la population d'étude. . . . .	55
3.7	Diagramme de corrélation entre le volume de distribution et le poids corporel. . .	56
3.8	Diagramme de contingence représentant les fréquences d'observations entre le poids corporel et le volume de distribution pour les 872 patients de l'étude. . . .	57
3.9	Valeurs des $\chi^2$ d'indépendance pour notre population d'étude. . . . .	58
3.10	Valeurs des odds ratio pour notre population d'étude. . . . .	59
3.11	Valeurs des coefficients $Q$ de Yule pour notre population d'étude. . . . .	60
3.12	Valeurs des $\text{Pr}(Vd/P)$ pour notre population d'étude. . . . .	61
3.13	Valeurs des coefficients d'association calculés par le test $Z$ pour notre population d'étude. . . . .	62
3.14	Surface représentant les valeurs du test $Z$ pour chaque couple de modalités (volume de distribution ; poids corporel). . . . .	63
B.1	Coefficient de transfert $K_{12}$ . . . . .	79
B.2	Coefficient de transfert $K_{21}$ . . . . .	80
B.3	Constante d'élimination non rénale $K_i$ . . . . .	80
B.4	Constante d'élimination rénale $K_s$ . . . . .	81

B.5	Volume de distribution $Vd$ . . . . .	81
-----	---------------------------------------	----

# Liste des tableaux

3.1	Caractéristiques des 872 patients de l'étude. . . . .	47
3.2	Capacités prédictives du modèle pharmacocinétique choisi. . . . .	51
3.3	Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour les 872 patients. . . . .	53
3.4	Test de Kolmogorov-Smirnov sur la distribution du poids corporel des 872 patients. . . . .	53
3.5	Test de Kolmogorov-Smirnov sur la distribution du volume de distribution des 872 patients. . . . .	54
3.6	Caractéristiques de la droite de régression entre le volume de distribution et le poids corporel. . . . .	55
3.7	Comparaison des deux populations d'étude après les résultats du test Z. . . . .	64
A.1	Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 1. . . . .	75
A.2	Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 2. . . . .	75
A.3	Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 3. . . . .	76
A.4	Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 4. . . . .	76
A.5	Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 5. . . . .	76
A.6	Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 6. . . . .	76
A.7	Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 7. . . . .	77
A.8	Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 8. . . . .	77
A.9	Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 9. . . . .	77





# Liste des symboles

## Abréviations

*ADME* Absorption Distribution Métabolisme Élimination

*AFSSAPS* Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

*AUC* Area Under Curve (Aire Sous la Courbe)

*CMI* Concentration Minimale Inhibitrice

*CMM* Contrôleur à Modèle Multiple

*DE*<sub>50</sub> Dose Efficace 50

*DFG* Débit de Filtration Glomérulaire

*DL*<sub>50</sub> Dose Létale 50

*DMC* Droite des Moindres Carrés

*FDA* Food Drug Administration

*FO* Fonction Objective

*IM* intramusculaire

*IT2B* Iterative two-stage Bayesian

*IV* intraveineux(se)

*LADMER* Libération - Absorption - Distribution - Métabolisme - Élimination - Réponse

*LAPK* Laboratoire de Pharmacocinétique Appliquée

*MAP* Maximum *A Posteriori*

*NONMEM* Nonlinear Mixed-Effect Modeling

*NPAG* Non Parametric Adaptative Grid

*NPD* Naive Pooled Data

*NPEM* Non Parametric Expectation Maximization

*OR* Odds Ratio

*PEM* Parametric Expectation Maximization

*pH* potentiel Hydrogène

*RCP* Résumé des Caractéristiques Produit

*SD* Standard Déviation

*STS* Standard Two-Stage

*USC* Université de Californie du Sud

### **Unités**

*μg* microgramme

*g* gramme

*kg* kilogramme

*L* litre

*m* mètre

*mg* milligramme

*mL* millilitre

*s* seconde

# Introduction

Avant toute autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament, des essais cliniques, longs et coûteux, permettent de valider ses paramètres pharmacocinétiques et ses effets pharmacologiques. Cependant, les expérimentations sont effectuées sur des patients "standardisés". Les paramètres pharmacocinétiques moyens observés ne sont donc pas représentatifs de la population réelle à traiter. De plus, le schéma expérimental n'apporte pas d'informations sur la variabilité inter-individuelle de ces paramètres. La prescription des médicaments dans les conditions réelles peut donc être très différente des conditions expérimentales. En pratique, optimiser le rapport bénéfice/risque lié à l'usage des médicaments peut être très difficile en raison de cette variabilité inter-individuelle. Elle peut être d'origine pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique. Dans la plupart des cas, la marge thérapeutique est suffisamment grande pour permettre de prescrire la dose moyenne sans l'apparition d'effets indésirables. Mais, pour les médicaments à marge thérapeutique étroite comme l'amikacine, il est impératif d'affiner la stratégie d'administration individuellement.

La première étude de pharmacocinétique de population a été publiée par Sheiner et *al.* en 1977. Elle a été effectuée sur des données de patients traités par de la digoxine [1, 2]. En 1984, Sheiner donnait la définition suivante : *"Les paramètres pharmacocinétiques de population quantifient, pour la population étudiée, la pharmacocinétique moyenne, la variabilité inter-individuelle et la variabilité résiduelle, incluant la variabilité intra-individuelle et l'erreur de mesure."* En plus de quantifier les paramètres pharmacocinétiques d'une population cible, l'influence des facteurs physiologiques ou pathologiques susceptibles de modifier ces paramètres doit être identifiée et mesurée. Ces facteurs, appelées covariables, peuvent être des données démographiques, comme le sexe ou l'âge, ou biologiques, comme la clairance de la créatinine. Ces données sont accessibles en dehors de tout contexte pharmacologique lié au médicament. Elles ont comme intérêt d'entretenir des relations statistiques avec les paramètres pharmacocinétiques [3]. Ainsi, dans son étude, Sheiner considérait le volume de distribution comme une fonction de la surface corporelle de l'individu et de l'état de la fonction rénale [1, 2].

Ces relations statistiques permettent de moduler la valeur des paramètres pharmacocinétiques en fonction des covariables aisément mesurables. Ainsi, le modèle pharmacocinétique sera plus à même de décrire le comportement du médicament chez des patients différents [4]. Par hypothèse, toutes ces relations sont continues, *i.e* valables pour le domaine d'existence des deux variables. Parmi elles, le paramètre pharmacocinétique peut être relié à la covariable par une équation de la forme  $y = ax + b$ . Ainsi, le volume de distribution est supposé être relié linéairement au poids corporel des patients.

En 1988, Mallet et *al.* montrèrent les limites des relations continues entre une covariable et un paramètre pharmacocinétique. Ils conclurent que la recherche de relations discontinues entre une covariable et un paramètre pharmacocinétique semblait être d'un intérêt majeur en pharmacocinétique [5].

Par la suite, Bourguignon et *al.* mirent en évidence que l'intégration d'une relation linéaire entre le poids corporel et le volume de distribution de l'amikacine s'était avérée inappropriée pour 80% des patients de leur cohorte [6]. Cette conclusion était opposée aux données du Résumé Caractéristiques Produit (RCP) qui préconisent le calcul de la dose en fonction du poids corporel. Cependant, Bourguignon et *al.* n'ont pas démontré l'absence de cette relation linéaire. Ils ont uniquement étudié l'impact, en modélisation, d'une relation linéaire entre le poids corporel et le volume de distribution des patients traités par amikacine. Ils conclurent que cette relation était incertaine. D'autres travaux étaient nécessaires pour caractériser la nature de la relation entre le volume de distribution et le poids corporel. Plus généralement, il serait utile de préciser la dépendance entre ces deux paramètres ; c'est à dire justifier qu'un changement de modalités sur le poids corporel entraîne une variation sur le volume de distribution.

À partir de là, notre étude avait donc un objectif principal : évaluer l'existence d'une relation entre le volume de distribution et le poids corporel de patients traités par de l'amikacine. Nous voulions vérifier la linéarité de cette relation. Le cas échéant, nous voulions préciser la dépendance de ces deux variables. Le travail expérimental a été divisé en deux étapes. Tout d'abord, nous avons estimé le volume de distribution d'un groupe de patients traités par de l'amikacine. Cette estimation a été effectuée par une modélisation pharmacocinétique de population. Puis, avec l'aide d'outils statistiques, nous avons déterminé la linéarité et la dépendance de la relation entre le volume de distribution de ces patients et leur poids corporel.

# Pharmacocinétique

## Sommaire

---

<b>1.1</b>	<b>Un processus physiologique complexe . . . . .</b>	<b>5</b>
1.1.1	Absorption . . . . .	7
1.1.1.1	Transport passif . . . . .	7
1.1.1.2	Transport actif . . . . .	7
1.1.1.3	Autres transports . . . . .	8
1.1.1.4	Influence de l'état physio-pathologique sur l'absorption . . . .	8
1.1.2	Distribution . . . . .	8
1.1.2.1	Fixation aux protéines plasmatiques . . . . .	8
1.1.2.2	Diffusion tissulaire . . . . .	9
1.1.3	Métabolisme . . . . .	10
1.1.3.1	Réactions de phase 1 . . . . .	10
1.1.3.2	Réactions de phase 2 . . . . .	10
1.1.4	Élimination . . . . .	11
1.1.4.1	Élimination rénale . . . . .	11
1.1.4.2	Élimination hépatique . . . . .	11
1.1.5	Notions pharmacocinétiques et formules de calcul . . . . .	12
1.1.5.1	Biodisponibilité . . . . .	12
1.1.5.2	Volume de distribution . . . . .	12
1.1.5.3	Clairance . . . . .	13
1.1.5.4	Demi-vie . . . . .	13
1.1.6	Variabilité pharmacocinétique . . . . .	14
1.1.6.1	Généralités . . . . .	14
1.1.6.2	Patient infecté et conséquences pharmacocinétiques . . . . .	15
<b>1.2</b>	<b>Modélisation pharmacocinétique . . . . .</b>	<b>16</b>
1.2.1	Approche compartimentale . . . . .	16
1.2.1.1	Principe, modèle . . . . .	16
1.2.1.2	Micro constantes . . . . .	17
1.2.1.3	Équations mathématiques . . . . .	17
1.2.1.3.1	Équations différentielles . . . . .	17
1.2.1.3.2	Équation de conversion en concentration . . . . .	18
1.2.1.3.3	Solution analytique . . . . .	18
1.2.1.3.4	Macro constantes . . . . .	18
1.2.1.4	Modèles usuels et exemples . . . . .	19

1.2.1.4.1	Modèle monocompartimental sans compartiment d'absorption . . . . .	19
1.2.1.4.1.1	Représentation schématique . . . . .	19
1.2.1.4.1.2	Équations différentielles . . . . .	19
1.2.1.4.2	Modèle bicompartimental sans compartiment d'absorption . . . . .	20
1.2.1.4.2.1	Représentation schématique . . . . .	20
1.2.1.4.2.2	Équations différentielles . . . . .	20
1.2.1.4.3	Modèle monocompartimental avec compartiment d'absorption . . . . .	21
1.2.1.4.3.1	Représentation schématique . . . . .	21
1.2.1.4.3.2	Équations différentielles . . . . .	21
1.2.1.4.4	Modèle bicompartimental avec compartiment d'absorption . . . . .	22
1.2.1.4.4.1	Représentation schématique . . . . .	22
1.2.1.4.4.2	Équations différentielles . . . . .	22
1.2.2	Approche non compartimentale . . . . .	23
1.2.3	Modèles physiologiques . . . . .	23
1.2.3.1	Principe . . . . .	23
1.2.3.2	Intérêts et inconvénients . . . . .	23
1.2.4	Pharmacocinétique de population . . . . .	24
1.2.4.1	Estimation des paramètres de population . . . . .	24
1.2.4.1.1	Méthode du pool de données . . . . .	24
1.2.4.1.2	Approches en deux étapes . . . . .	25
1.2.4.1.3	Approche en une étape . . . . .	25
1.2.4.2	Modèle pharmacostatistique . . . . .	26
1.2.4.2.1	Modèle structural et paramétrique . . . . .	26
1.2.4.2.2	Modèle d'erreur . . . . .	26
1.2.4.2.2.1	Gestion de l'erreur associée aux mesures . . . . .	26
1.2.4.2.2.2	Gestion des autres types d'erreurs . . . . .	27
<b>1.3</b>	<b>Contrôle de la thérapeutique et adaptation posologique . . . . .</b>	<b>27</b>
1.3.1	Principe : contrôler la variabilité pharmacocinétique . . . . .	27
1.3.2	Contrôleur MAP Bayésien . . . . .	28
1.3.2.1	Estimation . . . . .	28
1.3.2.1.1	Généralités . . . . .	28
1.3.2.1.2	Optimisation de la fonction objectif . . . . .	28
1.3.2.1.3	Génération des jeux de paramètres . . . . .	29
1.3.2.2	Contrôle . . . . .	29
1.3.3	Contrôleur à Modèle Multiple . . . . .	29
1.3.4	Autres contrôleurs . . . . .	29
1.3.4.1	Hybrid Bayesian . . . . .	29
1.3.4.2	Sequential MAP Bayesian . . . . .	30
1.3.4.3	Sequential Multiple Model . . . . .	30
1.3.4.4	Interacting multiple model . . . . .	30

---

## 1.1 Un processus physiologique complexe

*"Dosis solas facit venenum", C'est la dose qui fait le poison*  
Paracelse, XVI<sup>me</sup> siècle

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme [7], depuis son absorption jusqu'à son élimination. Cette discipline permet de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées et de décrire leur évolution en fonction du temps.

La figure 1.1 illustre les différents sites d'administration (intra-artérielle, intraveineuse, intramusculaire/sous-cutanée, pulmonaire et orale), la distribution à travers le circuit sanguin, le cycle entéro-hépatique et les organes d'élimination.

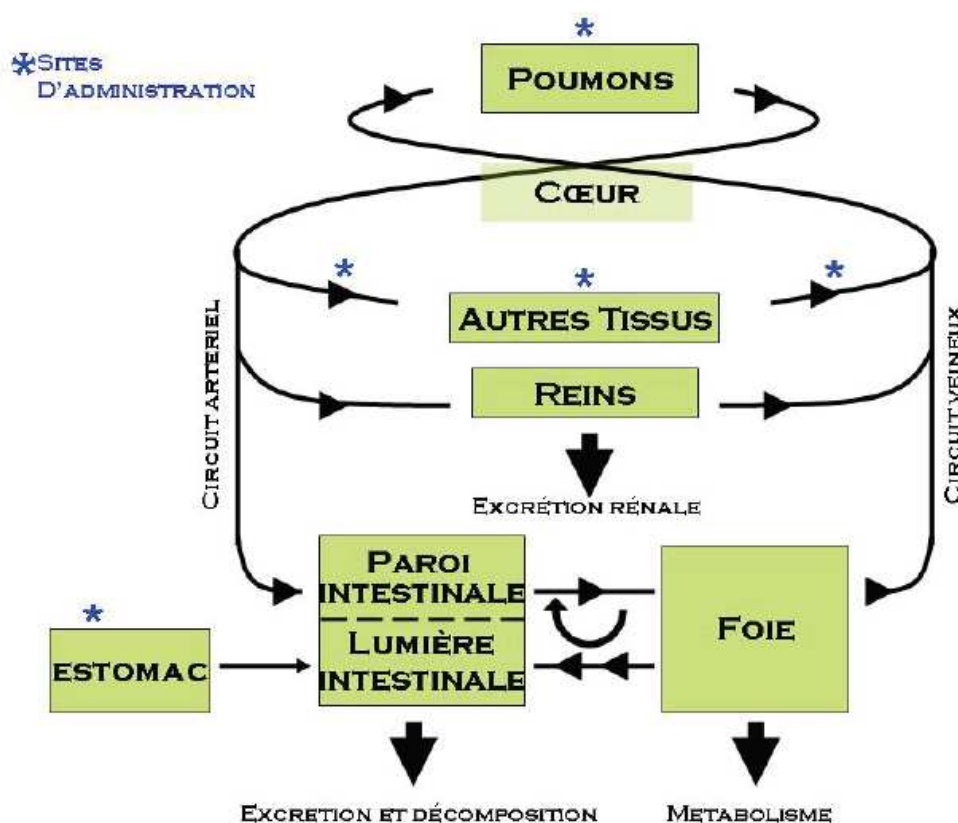


FIGURE 1.1 – Parcours d'un médicament dans le corps humain.

Source : premier cours Review of basic principles du séminaire The Sheiner Rowland advanced course in pharmacokinetics/pharmacodynamics



Le circuit du médicament dans l'organisme se décompose en quatre phases :

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

L'ensemble de ces quatre phases est fréquemment décrit par l'abréviation ADME (Absorption-Distribution-Métabolisme-Élimination). Cette séparation en quatre phases du circuit du médicament dans l'organisme est rationnelle mais artificielle. En effet, il n'y a pas de réelle séparation temporelle entre ces phases. Elles se déroulent pratiquement simultanément.

Ces différentes phases sont aussi décrites de manière :

- qualitative (quel organe intervient dans quelle phase ?) ;
- quantitative (quelle quantité ou proportion du médicament est concerné ? Avec quelle vitesse se déroulent les différentes phases ?).

Certains auteurs élargissent le concept en incluant une phase de libération du principe actif depuis la forme galénique administrée, et une phase de réponse au principe actif. Le circuit se décompose alors en six phases :

Libération - Absorption - Distribution - Métabolisme - Élimination - Réponse

On utilise le sigle LADMER [7]. Nous ne détaillerons ici que les phases d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination.

### 1.1.1 Absorption

L'absorption correspond au passage à travers les membranes biologiques du médicament de son site d'administration jusqu'à la circulation systémique. Elle dépend des caractères physico-chimiques du médicament : hydrophilie, lipophilie et taille de la molécule de principe actif.

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

#### 1.1.1.1 Transport passif

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

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

avec :  $D$  : vitesse de diffusion ( $\text{g.s}^{-1}$ )  
 $k$  : constante  
 $S$  : surface d'échange ( $\text{m}^2$ )  
 $\Delta c$  : gradient de concentration entre les deux milieux ( $\text{g.L}^{-1}$ )  
 $L$  : épaisseur de la membrane (m)

La valeur de la constante  $k$  dépend de la taille de la molécule (plus le poids moléculaire augmente, plus la valeur de  $k$  diminue) et de sa lipophilie. Celle-ci peut être mesurée en calculant le coefficient de partage huile/eau (rapport des solubilités dans un solvant organique et dans un solvant aqueux). La liposolubilité d'une molécule étant variable selon l'état d'ionisation, le pH du milieu et le pKa de la molécule sont aussi des facteurs influençant la diffusion.

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

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

avec :  $dQ_0$  : quantité de médicament diffusant depuis le compartiment  
d'absorption vers le compartiment central (g)  
 $Q_0$  : quantité de médicament dans le compartiment d'absorption (g)

#### 1.1.1.2 Transport actif

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

### 1.1.1.3 Autres transports

Il existe également d'autres mécanismes d'absorption d'importance moindre, comme le transport facilité ou la pinocytose [7].

### 1.1.1.4 Influence de l'état physio-pathologique sur l'absorption

Toute perturbation du fonctionnement normal du tube digestif peut avoir un impact sur l'absorption du médicament. La diarrhée ou la constipation modifient le temps de présence du médicament dans le tube digestif et donc la fraction de médicament absorbée. Une achlorhydrie ou un traitement par inhibiteur de la pompe à protons modifient l'ionisation d'un médicament et son absorption au niveau de l'estomac, etc...

## 1.1.2 Distribution

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. La distribution correspond à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme. Elle est influencée par le degré de lipophilie de principe actif et par son affinité pour les différents tissus (os, tissu adipeux, etc.).

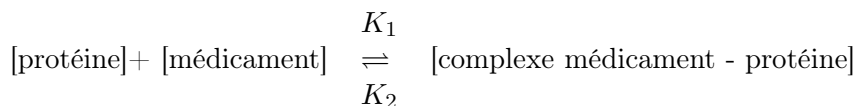
### 1.1.2.1 Fixation aux protéines plasmatiques

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques pour former des complexes.

La fixation aux protéines plasmatiques dépend beaucoup des caractéristiques acido-basiques du médicament. Elle se fait principalement sur l'albumine et l' $\alpha 1$  glycoprotéine acide. Schématiquement, l'albumine fixe les médicaments acides et l' $\alpha 1$  glycoprotéine acide fixe les médicaments basiques.

Seule la fraction libre du médicament peut agir sur son site d'action, diffuser dans les tissus et subir les processus de métabolisme ou d'élimination. La fraction liée aux protéines plasmatiques constitue une forme de stockage du médicament.

La fixation est un processus réversible obéissant à la loi d'action de masse. Ce phénomène peut être considéré comme un équilibre entre une fraction libre et une fraction liée :



avec : [protéine]	:	concentration molaire en protéines non occupées par le médicament ( $\text{g.L}^{-1}$ )
[médicament]	:	concentration molaire en médicaments non liés aux protéines ( $\text{g.L}^{-1}$ )
[complexe médicament - protéine]	:	concentration molaire en médicaments - protéine ( $\text{g.L}^{-1}$ )
$K_1$ et $K_2$	:	constante de vitesse des réactions ( $\text{s}^{-1}$ )

On peut également mesurer la constante d'association  $K_A$  et la constante de dissociation  $K_D$  :

$$K_A = \frac{K_1}{K_2} \text{ et } K_D = \frac{1}{K_A}$$

En pratique, la fixation protéique n'est à considérer que :

- si elle est élevée ( $> 90\%$ ) ;
- et si le médicament a une marge thérapeutique étroite (concentration toxique proche de concentration efficace).

#### 1.1.2.2 Diffusion tissulaire

La distribution se fait principalement dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) mais aussi dans le milieu intracellulaire. Pour diffuser, les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Dans certains tissus comme le foie, la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion facile du médicament. À l'opposé dans d'autres organes comme le cerveau ou la barrière hémato-encéphalique, la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissables.

Les mécanismes du passage trans-membranaire du médicament sont identiques à ceux exposés pour l'absorption (cf § 1.1.1).

La diffusion tissulaire est dépendante :

- des caractéristiques physico-chimiques du médicament (lipophilie) ;
- de la capacité du médicament à franchir les parois vasculaires et cellulaires ;
- de la fixation protéique (sanguine et tissulaire) ;
- du débit sanguin tissulaire (par exemple très élevé pour le foie et le rein et faible pour l'os et la peau).

### 1.1.3 Métabolisme

Le métabolisme correspond à la transformation du médicament par l'organisme. Les réactions métaboliques s'effectuent principalement avec des enzymes.

Pour les médicaments, deux groupes de réactions sont impliqués dans le métabolisme : les réactions de phase 1 et de phase 2. Les réactions de phase 1 précèdent habituellement celles de phase 2 dans la chronologie du métabolisme d'un médicament.

#### 1.1.3.1 Réactions de phase 1

Les réactions de phase 1 sont principalement :

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

Ces réactions conduisent à la formation de métabolites polaires, plus hydrophiles que la molécule mère. Elles sont aussi appelées réactions de "fonctionnalisation" car elles correspondent à l'ajout d'une fonction chimique de type acide, alcool ou amine à la molécule mère .

Certaines enzymes impliquées dans les réactions de phase 1 appartiennent à la superfamille du cytochrome P450 . Cette superfamille comporte trois familles chez l'homme : CYP 1, CYP 2 et CYP 3.

Ces enzymes sont caractérisées par :

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

Par exemple, l'induction du CYP 2C19 et 3A4 par la rifampicine augmente le métabolisme des anti-vitamines K et réduit fortement leur efficacité [8].

#### 1.1.3.2 Réactions de phase 2

Les réactions de phase 2 sont principalement des réactions de conjugaison entre la molécule mère et une biomolécule de l'organisme comme l'acide gluconique, le glutathion ou l'urée.

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

### 1.1.4 Élimination

L'élimination d'un médicament de l'organisme peut se faire par différentes voies :

- rénale par l'urine ;
- hépatique par la bile ;
- respiratoire dans l'air expiré ;
- cutanée par la sueur ;
- salivaire ;
- dans le lait maternel.

Les principales voies d'élimination sont rénales et hépatiques.

Le phénomène de réabsorption du médicament rencontré pour certaines voies d'élimination contribue à diminuer ou à ralentir l'élimination du médicament. Les mécanismes décrits pour l'absorption sont également présents lors de l'élimination (diffusion passive, transport actif et pinocytose).

#### 1.1.4.1 Élimination rénale

Les reins sont les principaux organes d'élimination de l'organisme. Ils sont formés d'un ensemble d'unités fonctionnelles appelés néphrons (environ un million de néphrons par rein). Les néphrons comportent deux parties : le glomérule et le tubule. Le glomérule est responsable de la filtration du sang. Des phénomènes d'absorption et d'excrétion passifs et actifs se produisent dans le tubule. Les tubules des néphrons rejoignent le canal collecteur, qui se prolonge par l'uretère et la vessie. Seules les molécules de taille inférieure à environ 60000 Dalton et non liées aux protéines plasmatiques, peuvent filtrer à travers le glomérule.

La formule suivante permet de calculer la quantité de médicament filtrée par unité de temps ( $Fi$ ) au niveau des glomérules :

$$Fi = [(1 - f) \cdot C] \cdot DFG$$

avec :  $f$  : fraction de médicament liée aux protéines plasmatiques  
 $C$  : concentration sanguine en médicament ( $\text{g.L}^{-1}$ )  
 $DFG$  : Débit de Filtration Glomérulaire ( $\text{L.s}^{-1}$ )

#### 1.1.4.2 Élimination hépatique

Le foie, organe principal de métabolisation, est également impliqué dans l'élimination de certains médicaments. En effet, après une administration par voie orale, les médicaments absorbés par le tube digestif circulent par la veine porte en direction du foie, où ils peuvent être métabolisés (effet de premier passage hépatique). Soit, ils rejoignent la circulation générale par la veine cave inférieure. Soit, ils sont excrétés dans la bile, au niveau intestinal, pour être éliminés dans les fécès. Cette excrétion biliaire peut être plus ou moins fortement compensée par une réabsorption intestinale du médicament formant un cycle entre l'intestin, la veine porte, le foie et la bile, appelé "cycle entéro-hépatique".

## 1.1.5 Notions pharmacocinétiques et formules de calcul

### 1.1.5.1 Biodisponibilité

La biodisponibilité désigne la fraction de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation systémique, et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Elle reflète principalement la phase d'absorption et de métabolisme.

Elle est calculée à partir de la mesure de l'aire sous la courbe ( $AUC$ ) de la concentration sanguine du médicament en fonction du temps :

$$F = \frac{(AUC_A \cdot Dose_B)}{(AUC_B \cdot Dose_A)}$$

avec :  $F$  : facteur quantitatif de la biodisponibilité  
 $A$  : formulation ou voie d'administration pour laquelle on souhaite calculer la biodisponibilité  
 $B$  : formulation ou voie d'administration servant de comparateur.

La biodisponibilité n'a pas d'unité. Elle est fréquemment exprimée sous la forme d'un pourcentage. Elle ne peut être appréciée que par rapport à une forme de référence.

On distingue ainsi :

- la biodisponibilité absolue : la forme galénique à tester est comparée à la forme de référence (forme administrée par la voie intraveineuse car toute la dose atteint la circulation systémique) ;
- la biodisponibilité relative : la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester. Dans ce cas, il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation de la forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques).

### 1.1.5.2 Volume de distribution ( $Vd$ )

Le volume de distribution (ou volume apparent de distribution) désigne le volume fictif dans lequel se distribuerait le médicament s'il était à la même concentration que dans le sang. Ce volume reflète la phase de distribution.

Il est calculé à partir de la quantité de médicament administrée et de la concentration sanguine mesurée :

$$Vd = \frac{\text{Quantité totale de médicament dans l'organisme}}{\text{Concentration sanguine mesurée}}$$

Le volume de distribution est usuellement exprimé en litres. Il est parfois rapporté au poids corporel du sujet. Il est alors exprimé en litres par kilogramme.

**1.1.5.3 Clairance ( $Cl$ )**

La clairance représente le volume de sang totalement épuré de la substance par unité de temps (usuellement exprimée en mL/minute). Il est possible de calculer la clairance totale de l'organisme ou par organe (clairance rénale ou clairance hépatique par exemple). La clairance reflète les phases de métabolisme et d'élimination.

La clairance totale de l'organisme peut être calculée à partir de la dose administrée et de l'aire sous la courbe ( $AUC_{0-inf}$ ) par la formule :

$$Cl = \frac{\text{Dose administrée}}{AUC_{0-\infty}}$$

Si l'administration du médicament n'est pas faite par voie IV, cette formule doit être corrigée en intégrant la biodisponibilité :

$$Cl = \frac{F \cdot \text{Dose administrée}}{AUC_{0-\infty}}$$

Pour un organe isolé, la clairance est fonction du débit sanguin l'irriguant ( $Q$ ) et de sa capacité à extraire le médicament, exprimée par un coefficient d'extraction ( $E$ ).

$$Cl = Q \cdot E$$

avec :

$$E = \frac{(C_e - C_s)}{C_e}$$

$C_e$  : concentration sanguine en médicament à l'entrée de l'organe ( $\text{g.L}^{-1}$ )  
 $C_s$  : concentration sanguine en médicament à la sortie de l'organe ( $\text{g.L}^{-1}$ )

La clairance est usuellement exprimée en millilitres par minute.

**1.1.5.4 Demi-vie ( $T_{1/2}$ )**

La demi-vie d'élimination d'une substance correspond au temps nécessaire pour que la moitié de la quantité introduite dans l'organisme en soit éliminée [7]. Elle reflète donc la phase d'élimination et de métabolisme.

La demi-vie d'élimination s'exprime en fonction du volume de distribution et de la clairance selon la formule :

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot Vd}{Cl}$$

La constante d'élimination ( $K_{el}$ ) est calculée selon la formule :

$$K_{el} = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$



La même notion peut être, par exemple, étendue à la phase d'absorption. La demi-vie d'absorption ( $T_{1/2 \text{ absorption}}$ ) est le temps nécessaire pour que la moitié de la quantité d'une substance administrée (par voie orale par exemple) soit absorbée vers la circulation sanguine. Elle est reliée à la constante d'absorption ( $K_a$ ) par la formule :

$$K_a = \frac{\ln 2}{T_{1/2 \text{ absorption}}}$$

### 1.1.6 Variabilité pharmacocinétique

#### 1.1.6.1 Généralités

L'administration d'un médicament à un patient conduit à l'obtention de :

- concentrations sanguines ou tissulaires par des mécanismes pharmacocinétiques ;
- puis à un effet thérapeutique ou toxique par des mécanismes pharmacodynamiques.

Le clinicien prescrit un médicament pour un patient précis. Il attend de ce médicament une réponse comme une régression des symptômes ou une guérison. Mais, cette réponse peut être variable. En effet, tous les patients sont différents au niveau de leurs caractéristiques anthropométriques (poids, taille, etc.) et physiologiques (âge, sexe, etc.).

Pour la majorité des médicaments, cette variabilité entre patients est sans importance :

- si cette variabilité inter-individuelle n'entraîne pas de variabilité de réponse ;
- et/ou si la variabilité de la réponse est négligeable.

Dans cette situation, une même posologie permet d'être efficace et non toxique chez l'ensemble des sujets. Une hypothèse de relation directe entre la dose administrée et l'effet thérapeutique souhaitée peut être posée.

D'un point de vue clinique, cette variabilité n'est pas négligeable pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Il est alors nécessaire de déterminer une posologie adéquate afin d'éviter non seulement un sous dosage et donc un risque d'inefficacité, mais également un surdosage pouvant être associé à une toxicité. La Food and Drug Administration (FDA), définit la zone thérapeutique étroite " par une dose létale 50 ( $DL_{50}$ ) inférieure à deux fois la dose efficace 50 ( $DE_{50}$ ) ou par une dose minimale efficace inférieure à deux fois la dose minimale toxique ou encore si le médicament nécessite un dosage minutieux et une surveillance du patient" [9]. Les concentrations efficaces et toxiques sont proches (ou même partiellement superposées, comme pour la digoxine par exemple).

Un grand nombre de situations physiopathologiques entraîne des variations sur les processus pharmacocinétiques. De nombreuses revues de la littérature ont été effectuées sur des populations comme :

- les sujets âgés [10] ;
- les sujets obèses [11] ;
- les enfants [12] ;
- les femmes enceintes [13].

Les caractéristiques anthropométriques et génétiques peuvent aussi modifier la pharmacocinétique. Ainsi, des études ont montré que le sexe influençait la pharmacocinétique de certains médicaments [14] et particulièrement la métabolisation [15]. La pharmacocinétique d'un médicament peut également être modifiée en fonction des pathologies du patient comme l'insuffisance rénale [16, 17], les pathologies hépatiques [18] et les pathologies cardiaques [7].

#### **1.1.6.2 Patient infecté et conséquences pharmacocinétiques**

La présence d'un phénomène infectieux chez un patient entraîne des perturbations de certains processus physiologiques. Les principaux changements observés concernent l'irrigation sanguine des organes. Les débits sanguins musculaires, rénales ou cutanés sont généralement diminués. Les caractéristiques et la composition du fluide sanguin peuvent être modifiées avec une albuminémie diminuée et un pH altéré. La capacité de filtration des reins peut être modifiée.

Ces perturbations physiopathologiques peuvent avoir des répercussions sur la pharmacocinétique (et éventuellement la pharmacodynamie) des médicaments qui sont utilisés chez ces patients. D'une manière générale, l'absorption des médicaments après une administration par voie orale, intramusculaire ou transdermique est diminuée. La distribution du médicament dans les tissus peut être modifiée selon l'impact de la variation des débits sanguins de l'œdème interstitiel liés à l'infection. La métabolisation est en général diminuée, en raison de la diminution du débit sanguin hépatique et de la diminution de l'activité oxydative enzymatique. Enfin, l'insuffisance rénale liée au sepsis peut diminuer l'élimination du médicament ou de ses métabolites.

## 1.2 Modélisation pharmacocinétique

*"All models are wrong, but some are useful!"*

George Edward Pelham Box

Le premier modèle pharmacocinétique fut proposé par Teorell en 1937 [19]. Il représentait l'organisme par 5 compartiments (le système circulatoire, le site d'administration, le sang, le rein et l'organe d'élimination).

Les modèles utilisés en pharmacocinétique sont des représentations mathématiques des phénomènes observés chez les patients en terme d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination des médicaments. Le comportement du médicament dans l'organisme est décrit sous forme d'équations .

Conceptuellement, deux types d'approches sont utilisés :

- l'approche compartimentale ou systémique,
- l'approche non compartimentale ou non systémique.

Nous aborderons également le cas particulier des modèles physiologiques, avant de décrire en quelques mots les principales notions et méthodes de pharmacocinétique de population utilisées pour créer un modèle.

### 1.2.1 Approche compartimentale

#### 1.2.1.1 Principe, modèle [20, 21]

Le principe de l'approche compartimentale est de décrire l'organisme sous forme de compartiments fictifs dans lesquels le médicament circule. Ces compartiments n'ont pas obligatoirement de fondement anatomique.

Au sein d'un compartiment, la concentration en médicament est homogène. Chaque compartiment peut être caractérisé par un volume. Ce volume est sans réalité physiologique. Les compartiments sont représentés graphiquement par des boîtes.

Les flux de médicament entre les compartiments sont décrits par des constantes de transfert, comme pour l'absorption et l'élimination (cf. § 1.1.1 et 1.1.4). Ils sont représentés graphiquement par des flèches.

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

### 1.2.1.2 Micro constantes

Les micro constantes regroupent les constantes de transfert décrivant les flux de médicament entre les compartiments et les constantes d'absorption et d'élimination. Elles s'expriment en inverse de temps ( $\text{heure}^{-1}$ ). Elles sont peu informatives en l'état car elles n'ont pas de sens physiologique propre. Il est possible de les convertir en clairance (exprimée en volume/unité de temps) :

$$\text{Clairance} = \text{micro-constante} \cdot \text{volume du compartiment considéré}$$

### 1.2.1.3 Équations mathématiques

L'approche compartimentale facilite la traduction du comportement du médicament dans l'organisme par des équations mathématiques. Ainsi, l'évolution des quantités de médicament dans les différents compartiments est décrite par un système d'équations différentielles. Le passage de quantités de médicament à des concentrations se calcule aisément par une fonction linéaire.

#### 1.2.1.3.1 Équations différentielles

Pour chaque compartiment, l'équation différentielle décrivant l'évolution de la quantité de médicament au cours du temps est de la forme :

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \sum \text{entrées durant } dt - \sum \text{sorties durant } dt$$

avec :  $Q(t)$  = quantité de médicament dans le compartiment à l'instant  $t$  ( $\text{g.L}^{-1}$ )

Ainsi, pour un modèle à un seul compartiment avec une constante d'élimination  $K_{el}$ , et contenant une quantité initiale en médicament  $Q_0$ , l'équation est :

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -K_{el} \cdot Q$$

Soit un système à deux compartiments (1 et 2), liés par les constantes de transfert  $K_{12}$  et  $K_{21}$ . L'élimination s'effectue par le compartiment 1 avec la constante  $K_{el}$ . Les quantités initiales en médicament sont  $Q_0$  dans le compartiment 1 et nulle dans le compartiment 2. Ce système est décrit par ce système d'équations :

$$\begin{cases} \frac{dQ_1}{dt} = K_{21} \cdot Q_2 - (K_{el} + K_{12}) \cdot Q_1 \\ \frac{dQ_2}{dt} = K_{12} \cdot Q_1 - K_{21} \cdot Q_2 \end{cases}$$

L'introduction de relations non linéaires entre les compartiments ou lors des phénomènes d'absorption et d'élimination est possible. Par exemple, ces relations peuvent s'exprimer sous la forme d'équations de Michaelis Menten.

#### 1.2.1.3.2 Équation de conversion en concentration

La quantité de médicament  $Q$  dans le compartiment considéré peut être convertie en concentration par l'équation suivante :

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

avec :  $C(t)$  = concentration en médicament dans le compartiment  
considéré en fonction du temps ( $\text{g.L}^{-1}$ )  
 $V$  = volume de ce compartiment (L)

#### 1.2.1.3.3 Solution analytique

La résolution du système d'équations différentielles depuis le temps  $t_0$  jusqu'au temps  $t$  permet d'estimer les quantités de médicament présentes dans les différents compartiments à un instant précis (temps  $t$ ). Cette résolution nécessite un temps de calcul pouvant devenir considérable dans les systèmes complexes avec impossibilité d'avoir un calcul "fin". Une solution analytique au système d'équations différentielles peut être calculée. Elle permet alors un accès rapide aux quantités (ou concentrations) à un temps défini.

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

$$C(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

#### 1.2.1.3.4 Macro constantes

Les constantes hybrides ou macro constantes sont des constantes composites formées de deux ou plus microconstantes. Ainsi, les constantes  $\alpha$  et  $\beta$  de la solution analytique évoquée ci-dessus sont des constantes hybrides [7].

#### 1.2.1.4 Modèles usuels et exemples

Les modèles compartimentaux les plus utilisés sont les modèles monocompartimentaux et bicompartimentaux, avec ou sans compartiment d'absorption.

##### 1.2.1.4.1 Modèle monocompartimental sans compartiment d'absorption

###### 1.2.1.4.1.1 Représentation schématique

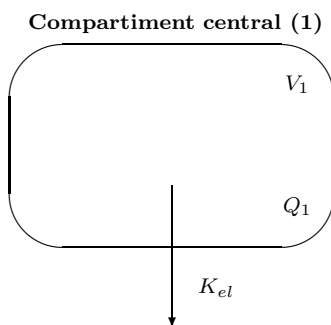


FIGURE 1.2 – Représentation schématique d'un modèle monocompartimental sans compartiment d'absorption.

avec :  $V_1$  = volume du compartiment central (L)  
 $Q_1$  = quantité de médicament présente dans le compartiment central (g)  
 $K_{el}$  = constante d'élimination ( $s^{-1}$ )

###### 1.2.1.4.1.2 Équations différentielles

$$\frac{dQ_1}{dt} = -K_{el} \cdot Q_1$$

#### 1.2.1.4.2 Modèle bicompartimental sans compartiment d'absorption

##### 1.2.1.4.2.1 Représentation schématique

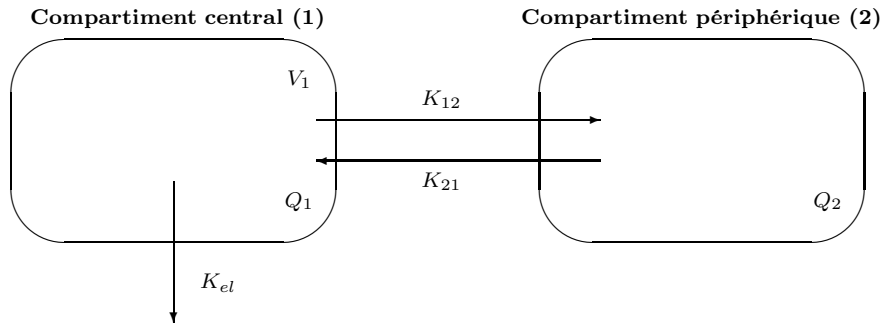


FIGURE 1.3 – Représentation schématique d'un modèle bicompartimental sans compartiment d'absorption.

avec :

- $V_1$  = volume du compartiment central (L)
- $Q_1$  = quantité de médicament présente dans le compartiment central (g)
- $Q_2$  = quantité de médicament présente dans le compartiment périphérique (g)
- $K_{12}$  = constante de transfert du compartiment central vers le compartiment périphérique ( $s^{-1}$ )
- $K_{el}$  = constante d'élimination ( $s^{-1}$ )
- $K_{21}$  = constante de transfert du compartiment périphérique vers le compartiment central ( $s^{-1}$ )

##### 1.2.1.4.2.2 Équations différentielles

$$\begin{cases} \frac{dQ_1}{dt} = -(K_{el} + K_{12}) \cdot Q_1 + K_{21} \cdot Q_2 \\ \frac{dQ_2}{dt} = K_{12} \cdot Q_1 - K_{21} \cdot Q_2 \end{cases}$$

## 1.2.1.4.3 Modèle monocompartimental avec compartiment d'absorption

## 1.2.1.4.3.1 Représentation schématique

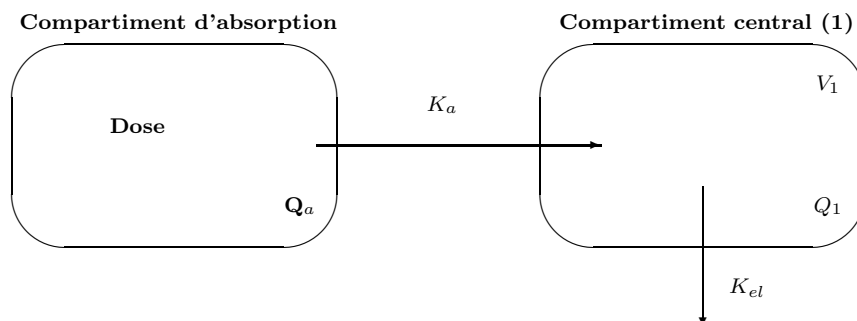


FIGURE 1.4 – Représentation schématique d'un modèle monocompartimental avec compartiment d'absorption.

avec :

- $V_1$  = volume du compartiment central (L)
- $Q_a$  = quantité de médicament présente dans le compartiment d'absorption (g)
- $Q_1$  = quantité de médicament présente dans le compartiment central (g)
- $K_a$  = constante d'absorption ( $s^{-1}$ )
- $K_{el}$  = constante d'élimination ( $s^{-1}$ )

## 1.2.1.4.3.2 Équations différentielles

$$\begin{cases} \frac{dQ_a}{dt} = -K_a \cdot Q_a \\ \frac{dQ_1}{dt} = K_a \cdot Q_a - K_{el} \cdot Q_1 \end{cases}$$



#### 1.2.1.4.4 Modèle bicompartimental avec compartiment d'absorption

##### 1.2.1.4.4.1 Représentation schématique

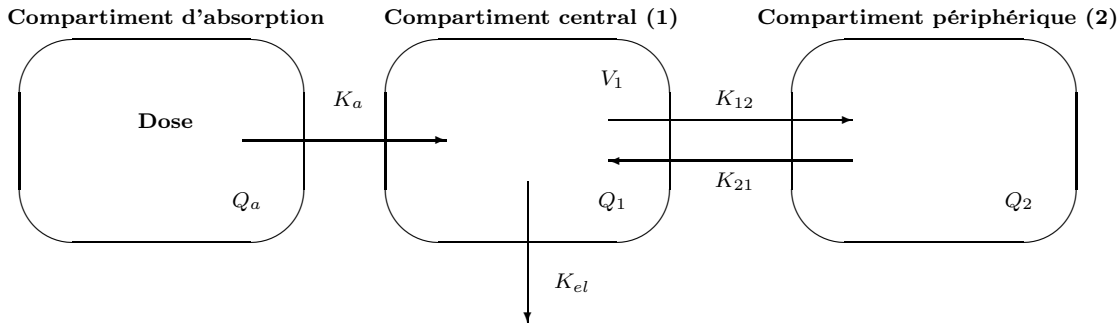


FIGURE 1.5 – Représentation schématique d'un modèle bicompartimental avec compartiment d'absorption.

avec :

- $V_c$  = volume du compartiment central (L)
- $Q_a$  = quantité de médicament présente dans le compartiment d'absorption(g)
- $Q_1$  = quantité de médicament présente dans le compartiment central (g)
- $Q_2$  = quantité de médicament présente dans le compartiment périphérique (g)
- $K_a$  = constante d'absorption ( $s^{-1}$ )
- $K_{el}$  = constante d'élimination ( $s^{-1}$ )
- $K_{12}$  = constante de transfert du compartiment central vers le compartiment périphérique ( $s^{-1}$ )
- $K_{21}$  = constante de transfert du compartiment périphérique vers le compartiment central ( $s^{-1}$ )

##### 1.2.1.4.4.2 Équations différentielles

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dQ_a}{dt} = -K_a \cdot Q_a \\ \frac{dQ_1}{dt} = K_a \cdot Q_a - (K_{el} + K_{12}) \cdot Q_1 + K_{21} \cdot Q_2 \\ \frac{dQ_2}{dt} = K_{12} \cdot Q_1 - K_{21} \cdot Q_2 \end{array} \right.$$

### 1.2.2 Approche non compartimentale

L'approche non compartimentale est appelée aussi "pharmacocinétique explicative" ou pharmacocinétique non systémique. Elle utilise des équations simples et des concepts de physiologie. Elle regroupe tout ce qui se comprend avant toute démonstration, tout ce qui est accessible à l'intuition avant de définir un modèle ou d'écrire la moindre équation [20].

À partir des doses administrées et des concentrations observées chez les patients, un certain nombre de paramètres vont être directement déterminés :

- l'aire sous la courbe de la concentration sanguine du médicament en fonction du temps ;
- les pentes des différentes parties de la courbe de la concentration sanguine du médicament en fonction du temps, et en particulier la pente d'élimination terminale.

À partir de ces informations, des paramètres primaires peuvent être calculés :

- la clairance totale ;
- la demi-vie d'élimination ;
- le volume apparent de distribution.

D'autres paramètres peuvent aussi être déterminés :

- $C_{max}$  : concentration maximale atteinte ;
- $T_{max}$  : temps auquel la concentration maximale est atteinte ;
- $TRM$  : temps de résidence moyen.

### 1.2.3 Modèles physiologiques

#### 1.2.3.1 Principe

Les modèles physiologiques sont une variante des modèles compartimentaux. Les compartiments ont une réalité anatomique. Ils représentent les principaux organes. Les modèles usuels comprennent :

- le système sanguin ;
- les principaux organes d'élimination et/ou de métabolisme (foie et rein) ;
- les principaux sites d'action possibles (cœur, poumon, cerveau et os) ;
- des zones de stockage potentiel (tissus mous et adipeux).

La quantité de médicament diffusant dans chaque organe est alors fonction du débit sanguin irriguant cet organe et de sa capacité à extraire le médicament du sang.

#### 1.2.3.2 Intérêts et inconvénients

Ces modèles sont conceptuellement très satisfaisants. Ils permettent d'estimer les quantités de médicaments présentes dans chaque organe. Ils peuvent prédire les conséquences sur le système d'une altération d'un ou de plusieurs organes comme dans l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique. Ils peuvent aussi relier un modèle pharmacodynamique d'efficacité ou de toxicité directement aux concentrations atteintes dans un organe précis.

En revanche, ces modèles sont très complexes. D'une part, ils présentent souvent des problèmes d'identification des paramètres. Un nombre important de prélèvements sanguins par individu est nécessaire pour estimer correctement tous les paramètres. Cette condition empêche leur

utilisation en clinique pour prédire les concentrations atteintes chez un nouveau patient. Il faut alors fixer arbitrairement la valeur de certains paramètres pour réduire le nombre d'inconnues, au détriment de la qualité du modèle initial. D'autre part, ces modèles ne sont pas la solution privilégiée par rapport au principe de parcimonie :

- *Pluralitas non est ponenda sine necessitate* : les multiples ne doivent pas être utilisés sans nécessité ;
- *Frustra fit per plura, quod fieri potest per pauciora* : il est vain de faire avec plusieurs ce que l'on peut faire avec un petit nombre [22].

#### 1.2.4 Pharmacocinétique de population

Développée depuis les années 1970 par Sheiner, la pharmacocinétique de population a pour but :

- de connaître les paramètres pharmacocinétiques moyens au sein d'une population donnée ;
- de quantifier la variabilité inter et intra-individuelle de la cinétique ;
- d'identifier les sources de cette variabilité.

Au sens pharmacocinétique, une population regroupe un ensemble de sujets qui présentent certaines similitudes telles que l'âge, la pathologie ou d'autres facteurs pouvant intervenir dans la modification des paramètres pharmacocinétiques.

Les principes de cette méthode sont :

- d'estimer des paramètres qui vont quantifier les cinétiques moyennes d'une population représentative des sujets à traiter ;
- d'évaluer les paramètres du sujet à traiter, à partir des paramètres de population estimés et de 2 ou 3 points de concentration ;
- de prédire, à partir de ces données, les posologies permettant d'atteindre la cible.

##### 1.2.4.1 Estimation des paramètres de population

Les méthodes d'estimation des paramètres de population sont de trois sortes :

- la méthode du pool des données ou "Naive Pooled Data" (NPD) ;
- l'approche en deux étapes ;
- l'approche en une étape.

###### 1.2.4.1.1 Méthode du pool de données

Le principe de cette méthode est de regrouper toutes les mesures de concentrations d'un médicament des patients. Elles sont ensuite analysées simultanément (comme si elles provenaient d'un même sujet). Les paramètres de population sont les paramètres de la courbe ajustant au mieux les points de concentration.

Cette méthode est simple. Elle nécessite peu de données par patient. Néanmoins, elle ne permet pas de mettre en évidence les variabilités inter et intra-individuelles ni de les différencier. La distribution des paramètres ne peut pas être caractérisée. De plus, elle peut conduire à la construction de modèles erronés [23]. Il est déconseillé d'utiliser cette méthode.

### 1.2.4.1.2 Approches en deux étapes

Dans un premier temps, les paramètres pharmacocinétiques de chaque individu sont estimés par une méthode de régression non linéaire (étude cinétique individuelle). Deuxièmement, la distribution des valeurs des paramètres individuels calculés est étudiée (moyenne et écart-type). Les valeurs moyennes et la matrice de variances-covariances des paramètres pharmacocinétiques dans la population étudiée sont ainsi estimés.

Cette méthode est relativement simple. Elle permet une bonne estimation des paramètres de population [24]. De plus, l'étude de la distribution des paramètres est possible. Cependant, le nombre de prélèvements nécessaires pour certaines de ces méthodes est élevé (un prélèvement par paramètre à estimer et par patient). Ces méthodes sont donc d'un intérêt limité en pharmacocinétique clinique. Elles sont habituellement réservées à l'étude de volontaires sains.

Il existe plusieurs logiciels utilisant cette approche comme IT2B (Iterative two-stage Bayesian), Standard Two-Stage (STS), Parametric Expectation Maximization (PEM), etc.

### 1.2.4.1.3 Approche en une étape

Les méthodes en une étape (Non Parametric Expectation Maximization ou NPEM, Non Parametric Adaptative Grid ou NPAG, Nonlinear Mixed-Effect Modeling ou NONMEM) permettent une estimation directe de la distribution des valeurs de paramètres. Les données de tous les patients sont analysées simultanément afin de décrire la distribution de la probabilité des paramètres pharmacocinétiques dans cette population.

Les méthodes en une étape se subdivisent en méthodes paramétriques et non paramétriques.

- **Les méthodes paramétriques** posent une hypothèse *a priori* sur la distribution des valeurs des paramètres pharmacocinétiques dans la population (distribution normale ou log-normale par exemple). L'étude de la distribution est limitée aux deux premiers moments statistiques (moyenne ou médiane et écart type). La variabilité observée n'est prise en compte que partiellement car seule la valeur moyenne (ou médiane) est conservée.
- **Les méthodes non paramétriques** ne posent pas d'hypothèse *a priori* sur la forme des distributions des paramètres pharmacocinétiques. Elles peuvent donc identifier des distributions ne répondant pas aux modèles classiques comme une mixture de gaussiennes ou des sous populations spécifiques au sein de la population générale. L'information finale sur la distribution des paramètres peut être conservée ou bien résumée par la moyenne et l'écart type pour être utilisée avec un contrôleur MAP (Maximum *A Posteriori*) bayésien par exemple.

#### 1.2.4.2 Modèle pharmacostatistique

Dans une approche de population, les phénomènes sont analysés sur le groupe entier au moyen d'un modèle pharmaco-statistique. Il est constitué de deux modèles complémentaires : le modèle structural et paramétrique et le modèle d'erreur. Le modèle pharmaco-statistique permet d'extraire simultanément les paramètres pharmacologiques et les variabilités inter-individuelles et résiduelles.

##### 1.2.4.2.1 Modèle structural et paramétrique

Le modèle de structure décrit l'évolution de la concentration et/ou de l'effet du médicament au cours du temps chez un individu en faisant abstraction des erreurs de mesure. L'équation utilisée pour décrire cette évolution contient des paramètres qui possèdent une interprétation pharmacocinétique/pharmacodynamique. Ces paramètres changent avec les individus exprimant ainsi une variabilité inter-individuelle.

Des variables physiologiques mesurées chez les patients ou covariables vont être utilisées pour décrire cette variabilité. Des relations statistiques peuvent être identifiées entre certains paramètres du modèle et les covariables.

Ainsi, il est parfois possible d'identifier un lien entre le paramètre d'élimination et un marqueur de l'état de la fonction rénale des patients (estimée par la clairance de la créatinine par exemple) pour les médicaments dont l'élimination rénale est forte. De la même manière, le volume de distribution est parfois lié au poids corporel des patients.

La méthodologie utilisée pour l'introduction de ces covariables dans le modèle est basée sur l'intégration successive des relations améliorant les capacités du modèle.

##### 1.2.4.2.2 Modèle d'erreur

Il existe une différence entre les concentrations observées pour un individu et les concentrations prédites par le modèle de structure pour ce même individu. Cette différence s'explique par des erreurs analytiques mais aussi car le modèle ne représente pas la réalité. Cette différence est en général supposée assimilable à du bruit de mesure. Elle est majoritairement attribuable à des erreurs de mesure.

###### 1.2.4.2.2.1 Gestion de l'erreur associée aux mesures

Il est utile de connaître et de quantifier l'erreur de la méthode de dosage, pour pouvoir ainsi pondérer chaque mesure de concentration avec son incertitude [25, 24].

Ceci peut être réalisé par l'intermédiaire :

- d'un coefficient de variation, considéré comme constant sur toute la gamme de concentration ;
- d'un polynôme d'erreur de mesure, de degré variable, permettant d'associer une erreur différente selon la concentration mesurée.

Ce polynôme prend la forme :

$$SD = \omega_0 + \omega_1 \cdot C + \omega_2 \cdot C^2 + \dots$$

avec :  $\omega_i$  = coefficients  
 $C$  = concentration mesurée (g.L<sup>-1</sup>)  
 $SD$  : déviation standard sur la mesure de la concentration

#### 1.2.4.2.2 Gestion des autres types d'erreurs

Il existe de nombreuses autres sources possibles d'erreur : erreurs dans les horaires de prélèvement, dans les horaires d'administration du médicament, dans les doses administrées et erreurs structurelles sur le modèle etc. Elles sont plus difficilement quantifiables d'où une intégration compliquée en modélisation. Une solution usuelle est d'incorporer un coefficient multiplicateur  $\gamma$  au polynôme d'erreur associée à la mesure. Elle augmente artificiellement l'erreur analytique pour tenir compte des autres sources d'erreur. Il est possible d'ajouter en plus un paramètre additif  $\lambda$ .

### 1.3 Contrôle de la thérapeutique et adaptation posologique

Comme nous venons de l'écrire dans la partie 1.2.4, la variabilité pharmacocinétique observée en thérapeutique peut être décrite et quantifiée par une étude de pharmacocinétique de population. En combinant les informations relatives au patient à l'information provenant de la population dont est issu le sujet [3], le modèle utilisé permet de contrôler cette variabilité c'est à dire :

- prédire les concentrations qui seront atteintes chez un patient précis, en fonction des posologies de médicament administrées ;
- corriger ces prédictions au fur et à mesure d'informations supplémentaires sur le patient (résultats de mesures de concentrations, schéma d'administrations, etc.).

#### 1.3.1 Principe : contrôler la variabilité pharmacocinétique

L'administration d'une dose identique de médicament à plusieurs patients peut entraîner une concentration sanguine différente. En effet, chaque patient est caractérisé par un jeu de paramètres pharmacocinétiques qui lui est propre.

Ces paramètres ne sont pas directement accessibles aux mesures. Il faut les estimer à partir :

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

Proposée et développée par Sheiner et al. [26, 27], l'approche bayésienne permet de déterminer les paramètres pharmacocinétiques d'un individu en combinant les données décrivant les paramètres moyens d'une population et les observations réalisées chez cet individu. Elle repose sur le théorème développé par Thomas Bayes au XVIII<sup>ème</sup> siècle [28]. Cette formule, à la base des probabilités conditionnelles, permet de calculer la probabilité qu'un fait soit vérifié sachant qu'un autre fait est vrai [29].

### 1.3.2 Contrôleur *Maximum A Posteriori* (MAP) Bayésien

Le principe du contrôleur MAP Bayésien est basé sur la séparation entre l'étape d'estimation des paramètres et l'étape d'utilisation de ces paramètres pour le contrôle de la thérapeutique.

#### 1.3.2.1 Estimation

##### 1.3.2.1.1 Généralités

Dans une première étape, les paramètres pharmacocinétiques du patient sont estimés, en utilisant comme information *a priori* les données de population et comme information *a posteriori* les résultats de dosage de médicament du patient. L'algorithme recherche le jeu de paramètres maximisant la vraisemblance des résultats de dosages obtenus, connaissant les doses administrées.

Lors de l'initiation du traitement, seule l'information *a priori* est disponible. Le meilleur jeu de paramètres est alors représenté par les paramètres moyens observés dans la population. Puis, lorsqu'un ou plusieurs résultats de dosage médicamenteux sont disponibles, un meilleur jeu de paramètres est estimé.

##### 1.3.2.1.2 Optimisation de la fonction objectif

Le choix du meilleur jeu de paramètres est basé sur l'optimisation d'une fonction objectif (FO). Pour chaque jeu de paramètres testé, la valeur de la FO est calculée. Le meilleur jeu de paramètre est celui maximisant ou minimisant cette fonction. Les FO les plus utilisées cherchent à minimiser les écarts entre les concentrations prédites par le modèle et les concentrations réellement observées. Elles peuvent aussi incorporer une partie pénalisant les paramètres extrêmes. Enfin, la FO peut intégrer l'incertitude liée à la mesure.

La FO utilisée dans le logiciel USC\*Pack est de la forme :

$$\sum \frac{(Cp - Co)^2}{\delta^2 c} + \sum \frac{(Pp - Pc)^2}{\delta^2 p}$$

avec :

- $Cp$  : concentration prédite ( $\text{g.L}^{-1}$ )
- $Co$  : concentration observée ( $\text{g.L}^{-1}$ )
- $\delta^2 c$  : variance de la concentration ( $\text{g}^2.\text{L}^{-2}$ )
- $Pp$  : paramètre de population
- $Pc$  : paramètre calculé
- $\delta^2 p$  : variance du paramètre

Dans l'exemple ci-dessus, l'algorithme recherche le jeu de paramètres minimisant la somme des carrés des écarts entre les concentrations prédites et les concentrations observées. Le second terme de la FO limite les valeurs de paramètres très éloignées des valeurs initiales de population.

### 1.3.2.1.3 Génération des jeux de paramètres

Il est théoriquement possible de tester successivement toutes les valeurs possibles de paramètres (méthode de la force brute). Mais, le temps de calcul devient alors trop important pour générer le jeu de paramètre le plus vraisemblable. Des méthodes d'optimisation, comme la méthode de Newton-Gauss ou du Simplex [28, 29] permettent de converger plus rapidement vers le jeu le plus vraisemblable. Cependant, elles sont confrontées au problème d'un minimum local : détermination comme optimal d'un jeu erroné de paramètres.

### 1.3.2.2 Contrôle

Le schéma d'administration (rythme d'administration ou posologie) permettant d'atteindre la concentration sanguine fixée va être calculé à partir du jeu de paramètres estimé lors de l'étape précédente (voir § 1.3.2.1).

## 1.3.3 Contrôleur à Modèle Multiple (CMM)

Contrairement au contrôleur MAP bayésien, le CMM ne résume pas l'information sur la distribution des paramètres de population à une valeur centrale et une valeur de dispersion.

À partir des distributions observées, le CMM calcule un nombre  $N$  de valeurs de paramètre associées à une probabilité. Chaque jeu de paramètres est associé à sa probabilité telle qu'elle est observée dans la population.

À la différence du contrôleur MAP Bayésien, les valeurs des paramètres de départ ne sont pas modifiées avec l'apport de l'information *a posteriori*. Les probabilités respectives des jeux de paramètres initiaux sont uniquement ajustées.

Lors du calcul du régime posologique, l'algorithme détermine la posologie qui minimise les écarts entre la concentration cible et les concentrations obtenues avec les différents jeux de paramètres, en les pondérant par leur probabilité.

Ce type de contrôleur permet d'utiliser pleinement l'information disponible sur les distributions des paramètres. Il a l'avantage d'estimer avec quelle précision la cible est atteinte.

## 1.3.4 Autres contrôleurs

### 1.3.4.1 Hybrid Bayesian

Ce contrôleur utilise successivement les deux méthodes décrites précédemment.

Dans une première étape, un contrôleur MAP Bayésien est utilisé pour estimer approximativement la valeur des paramètres pharmacocinétiques individuels du patient. Ces jeux de paramètres préalablement estimés sont ensuite ajoutés à la banque de jeux du contrôleur à modèle multiple.

Dans une seconde étape, le contrôleur à modèle multiple utilise les jeux de paramètres de la banque et ceux déterminés dans la première étape.



#### 1.3.4.2 Sequential MAP Bayesian

Avec cette méthode, les paramètres pharmacocinétiques sont estimés de manière séquentielle après chaque nouvelle concentration sanguine. Le comportement du médicament dans le passé est mieux décrit. Mais, ce contrôleur n'améliore pas le contrôle des trajectoires futures. En effet, lors de la prédiction des concentrations, le contrôleur n'a pas "appris" davantage que si l'ensemble des données avait été utilisé en une seule fois.

#### 1.3.4.3 Sequential Multiple Model

Cette méthode reprend le principe du contrôleur décrit ci-dessus. Les probabilités des jeux de paramètres sont actualisées après chaque mesure de concentration. Ce contrôleur présente ainsi les mêmes avantages et limites que le précédent : meilleure description des concentrations passées, sans amélioration des prédictions des concentrations futures [24, 30, 31].

#### 1.3.4.4 Interacting multiple model (IMM)

Inspirée de l'industrie militaire, cette approche permet de détecter un changement de jeu de paramètres durant le traitement, ou plus précisément un changement de densité de probabilité des paramètres. La méthode IMM s'avère meilleure que les deux précédentes [32].

## 2

# Amikacine

### Sommaire

---

<b>2.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>32</b>
<b>2.2</b>	<b>Pharmacodynamie des aminosides</b>	<b>32</b>
2.2.1	Mécanisme d'action	32
2.2.2	Toxicité	32
2.2.3	Efficacité thérapeutique	33
<b>2.3</b>	<b>Pharmacocinétique clinique des aminosides</b>	<b>34</b>
2.3.1	Absorption	34
2.3.2	Distribution	34
2.3.3	Élimination	34
2.3.4	Facteurs de variabilité	34
2.3.4.1	Variabilité inter-individuelle	34
2.3.4.2	Variabilité intra-individuelle	35

---

## 2.1 Introduction

L'amikacine est un antibiotique fréquemment prescrit dans le traitement des infections provoquées par des bacilles Gram négatifs en milieu hospitalier. Son efficacité est corrélée avec les concentrations maximales sanguines d'amikacine. Cependant, l'amikacine est difficile à utiliser. En effet, ce médicament avec un index thérapeutique étroit et une large variabilité intra et inter-individuelle est responsable de toxicité rénale (habituellement réversible), auditive et vestibulaire (souvent irréversible). La survenue de la toxicité est corrélée aux amikacinémies résiduelles.

Selon les dernières mises au point de l'AFSSAPS de mars 2011 [33], il est recommandé d'adapter le schéma d'administration selon les résultats des amikacinémies (pic et concentration résiduelle) si le traitement est supérieur à 5 jours. Ces recommandations doivent être particulièrement appliquées pour les sous-populations à risques comme les patients gériatriques.

Les logiciels de pharmacocinétique de population sont utiles pour contrôler le traitement par amikacine. En effet, ils peuvent :

- prédire les concentrations sanguines atteintes après une administration d'une posologie particulière d'amikacine ;
- calculer la posologie d'amikacine à prescrire pour atteindre les concentrations au pic et résiduelles fixées.

Grâce à la pharmacocinétique de population, le schéma d'administration d'amikacine est donc adapté à chaque patient pour maintenir des concentrations maximales efficaces tout en évitant les risques de toxicité par accumulation.

## 2.2 Pharmacodynamie des aminosides

### 2.2.1 Mécanisme d'action

L'amikacine est un antibiotique appartenant à la famille des aminosides. Les aminosides sont bactéricides. Leur activité est concentration dépendante mais indépendante de l'inoculum bactérien. Ils pénètrent passivement la membrane bactérienne par le peptidoglycane chez les bactéries Gram positif et par les pores chez les bactéries Gram négatif. Ils sont activement transportés par mécanisme actif jusqu'aux ribosomes. Ils se fixent aux sous-unités ribosomales 30S, ce qui cause une inhibition de la synthèse des protéines bactériennes conduisant à la mort de la cellule. La structure de la membrane cellulaire est altérée. Des anomalies dans le métabolisme glucidique bactérien apparaissent. Les aminosides ont un effet post-antibiotique marqué. Cet effet dépend du temps d'exposition et de la concentration en antibiotique *in vitro*. Il est plus long *in vivo*.

### 2.2.2 Toxicité

La toxicité rénale et auditive sont les principaux effets toxiques survenant lors d'un traitement par aminosides.

La néphrotoxicité est une tubulopathie par fixation de l'aminoside sur les récepteurs de la bordure en brosse et de son accumulation dans les lysosomes. Les enzymes lysosomales sont

libérées et détruisent les cellules tubulaires. Cette néphrotoxicité est réversible à l'arrêt du traitement. Elle se traduit par une protéinurie, une hématurie, une augmentation de l'urémie ou de la créatininémie.

L'ototoxicité est causée par l'atteinte de la huitième paire de nerfs crâniens. L'atteinte vestibulaire précoce et réversible est traduite par des vertiges, une ataxie et un nystagmus. L'atteinte cochléaire est plus tardive, irréversible et plus grave. Elle peut survenir au décours du traitement ou plusieurs mois après. Elle entraîne une diminution de l'acuité auditive irréversible et inappareillable. Cette toxicité est majorée chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux et en cas de traitement ototoxique associé. Les accidents aigus sont en relation avec des concentrations sériques trop élevées. Les accidents chroniques dépendent de la quantité totale d'aminosides administrée et de la durée de traitement.

La fréquence de survenue de ces toxicités est discutée, allant jusqu'à 55% pour la néphrotoxicité et à 43% pour l'ototoxicité. Une néphrotoxicité se déclare chez environ 20% des patients [34, 35]. La sensibilité de survenue de toxicité des patients gériatriques et des patients en soins intensifs est supérieure à celle des patients jeunes [34]. L'ototoxicité survient entre 3 et 29% chez les patients insuffisants rénaux traités par amikacine [34].

Il semble exister une relation entre l'apparition de toxicités et les concentrations atteintes en antibiotique. Des amikacimémies résiduelles supérieures à 10  $\mu\text{g/ml}$  semblent associées à un plus fort risque de toxicité [34].

### 2.2.3 Efficacité thérapeutique

L'efficacité est également corrélée aux concentrations maximales. L'intervalle de temps durant lequel la concentration est inférieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) est également important.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la concentration la plus faible d'un antibiotique capable d'inhiber la croissance d'une bactérie. Ainsi, les CMI sont différentes pour chaque couple antibiotique-bactérie. La CMI observée pour la plupart de bactéries pathogènes Gram négatif est de l'ordre de :

- 2 à 4  $\mu\text{g/ml}$  pour la gentamicine, la tobramicine et la netilmicine ;
- 4 à 8  $\mu\text{g/ml}$  pour l'amikacine.

Les concentrations cibles sont différentes selon la pathologie, le terrain et la bactérie identifiée [33]. Pour l'amikacine, il est nécessaire d'atteindre des concentrations au pic de l'ordre de 64 à 84  $\mu\text{g/ml}$ . En pratique, seule une administration en dose unique journalière permet d'atteindre ces valeurs de concentrations plasmatiques. Ceci est particulièrement vrai pour les infections dues à un bacille à Gram négatif. Pour atteindre les objectifs de concentrations, la posologie de l'amikacine varie entre 15 à 30 mg/kg/jour.

## 2.3 Pharmacocinétique clinique des aminosides

### 2.3.1 Absorption

Les aminosides ont une absorption digestive quasi-nulle. Ils sont principalement administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM). Leur absorption par voie IM est rapide et complète. La concentration maximale est atteinte entre 30 et 120 minutes après administration. Elle est variable selon l'âge du patient et sa fonction rénale. L'administration par voie intraveineuse se fait usuellement en perfusions de 30 à 60 minutes. Après une administration IV, les pics sont plus précoces et les concentrations maximales sont plus élevées avec une cinétique d'élimination qui n'est pas modifiée. D'autres modes d'administration par voie IV comme la perfusion ou le bolus ont été utilisés. Mais, ils entraînent à davantage de toxicité [34].

### 2.3.2 Distribution

La fixation protéique est très faible (inférieure à 10%). La distribution des aminosides est rapide et importante dans les liquides biologiques et la plupart des tissus. Elle est faible dans l'os et dans les muscles striés. Les aminosides diffusent mal dans le système nerveux central. Il existe un passage bronchique, pleural, synovial et péritonéal non négligeable. La distribution semble se faire dans un espace voisin de l'espace extracellulaire. Cet espace est variable selon la situation physiopathologique du patient (déshydratation, insuffisance cardiaque congestive). Le volume de distribution est variable suivant les sujets [36], mais également pour un même sujet durant le traitement. Ce changement dans la valeur du volume de distribution entraîne une variation de la demi-vie, indépendamment de la fonction rénale [34].

### 2.3.3 Élimination

Les aminosides sont principalement éliminés sous forme inchangée dans les urines par filtration glomérulaire (environ 90% de la dose administrée) [37]. Un phénomène de sécrétion active par les reins compte pour une faible part dans l'élimination rénale. Il existe également une élimination minoritaire par la bile. L'élimination est également largement variable entre les patients [38], principalement pendant un traitement pour un sepsis à bactérie Gram négatif et lors de l'initiation du traitement.

### 2.3.4 Facteurs de variabilité

Les facteurs physiologiques ou pathologiques peuvent modifier la pharmacocinétique des aminosides.

#### 2.3.4.1 Variabilité inter-individuelle

La fonction rénale permet d'expliquer une part de la variabilité de l'élimination des aminosides. Ainsi, pour l'amikacine, la créatininémie permet d'expliquer 46% de la variabilité de la demi-vie [36].

L'âge est un facteur susceptible de modifier l'élimination des aminosides, probablement en raison de la décroissance (statistique) de la fonction rénale avec l'âge. En revanche, l'âge n'aurait pas d'impact sur le volume de distribution.

Les patients pédiatriques éliminent plus rapidement les aminosides.

Le sexe peut également être considéré comme un facteur de variabilité. Un lien a été rapporté entre le sexe et la constante d'élimination de la gentamicine [34].

Le poids corporel est un facteur modifiant la distribution des aminosides. L'obésité peut augmenter le volume de distribution des aminosides qui diffusent peu dans les tissus adipeux [7, 39].

Les modifications hémodynamiques sont des facteurs de variabilité de la pharmacocinétique des aminosides. La fièvre entraîne des modifications sur la fréquence cardiaque et sur le débit cardiaque qui peuvent augmenter la filtration glomérulaire et l'élimination des aminosides [34]. Les grands brûlés présentent une élimination plus rapide des aminosides et un volume de distribution augmenté [34].

Les patients de médecine interne peuvent avoir soit une élimination accélérée, soit ralentie. Un suivi thérapeutique est nécessaire pour éviter la survenue de toxicité.

Les patients chirurgicaux ou de soins intensifs ont une élimination variable d'élimination et un volume de distribution fréquemment augmenté [34].

Les patients gériatriques sont particulièrement à risque en raison de la décroissance de la filtration glomérulaire avec l'âge, du manque de valeur prédictive de la créatininémie dans cette population et du risque majoré de développement d'une insuffisance cardiaque en cas d'infection à bactérie Gram négatif [34].

#### 2.3.4.2 Variabilité intra-individuelle

La variabilité intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques est la conséquence de l'évolution de l'état physio-pathologique du patient. Par exemple, le volume de distribution peut augmenter en cas de production d'ascite. L'élimination rénale du médicament varie en fonction de l'évolution des capacités de filtration glomérulaire du patient. La sortie d'un état de choc, la disparition d'une anurie peuvent modifier profondément le comportement du médicament dans l'organisme [21].

Dans une étude basée sur un cas, Bourguignon *et al.* montrent que la variabilité intra-individuelle n'est pas négligeable pour aucun paramètre pharmacocinétique. Pour le volume et la clairance, la variabilité intra-individuelle représente environ un quart à un tiers de la valeur atteinte par la variabilité interindividuelle. La variabilité intra-individuelle du temps de demi-vie est pratiquement équivalente à la variabilité interindividuelle (24,5% versus 32%) [40].



# 3

## Travail Expérimental

### Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>Objectif</b>	<b>39</b>
<b>3.2</b>	<b>Matériel et Méthodes</b>	<b>39</b>
3.2.1	Patients	39
3.2.1.1	Bases de données	39
3.2.1.2	Critères d'exclusion des patients	39
3.2.1.3	Données utilisées	39
3.2.1.3.1	Données anthropométriques	39
3.2.1.3.2	Thérapeutique	40
3.2.1.4	Randomisation des patients	40
3.2.2	Modélisation pharmacocinétique	40
3.2.2.1	Modèle utilisé	40
3.2.2.2	Recherche du modèle d'erreur associée aux mesures	40
3.2.2.3	Estimation des paramètres pharmacocinétiques par l'algorithme de calcul	40
3.2.2.3.1	Performances générales du modèle	41
3.2.2.3.2	Paramètres de population	42
3.2.2.3.3	Paramètres individuels	42
3.2.3	Étude de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution	42
3.2.3.1	Recherche de l'existence d'une régression linéaire	42
3.2.3.1.1	Diagramme de corrélation	42
3.2.3.1.2	Coefficient de corrélation	43
3.2.3.1.3	Coefficient de détermination et test de régression linéaire simple	43
3.2.3.2	Mesure de l'intensité de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution	44
3.2.3.2.1	Le test du $\chi^2$ d'indépendance	44
3.2.3.2.2	Le rapport des cotes ou odds ratio	45
3.2.3.2.3	Le coefficient Q de Yule	45
3.2.3.2.4	Les probabilités conditionnelles	46
3.2.3.2.5	Le test du coefficient Z de Ducher	46
<b>3.3</b>	<b>Résultats</b>	<b>47</b>
3.3.1	Patients	47
3.3.1.1	Base de données	47



3.3.1.2	Randomisation des patients . . . . .	47
3.3.1.3	Caractéristiques de la population modélisée . . . . .	47
3.3.2	Modélisation pharmacocinétique . . . . .	48
3.3.2.1	Modèle utilisé . . . . .	48
3.3.2.2	Recherche du modèle d'erreur associée aux mesures . . . . .	49
3.3.2.3	Estimation des paramètres pharmacocinétiques par l'algorithme de calcul . . . . .	50
3.3.2.3.1	Performances générales du modèle . . . . .	50
3.3.2.3.2	Paramètres de la population . . . . .	53
3.3.2.3.3	Paramètres individuels . . . . .	55
3.3.3	Étude de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution . . . . .	55
3.3.3.1	Recherche de l'existence d'une régression linéaire . . . . .	55
3.3.3.2	Mesure de l'intensité de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution . . . . .	57
3.3.3.3	Comparaison des deux populations obtenues . . . . .	64
<b>3.4</b>	<b>Discussion-Conclusion . . . . .</b>	<b>65</b>
3.4.1	Résultats principaux . . . . .	65
3.4.1.1	Linéarité entre le volume de distribution et le poids corporel ? . . . . .	65
3.4.1.2	Dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution ? . . . . .	65
3.4.1.2.1	Tests utilisés . . . . .	65
3.4.1.2.2	Comparaison des deux populations . . . . .	66
3.4.2	Relations discontinues . . . . .	66
3.4.3	Intérêt du test $Z$ de Ducher . . . . .	66
3.4.4	Limites méthodologiques . . . . .	67
3.4.4.1	Patients . . . . .	67
3.4.4.2	Régression linéaire . . . . .	67
3.4.4.3	Modélisation pharmaceutique . . . . .	67
3.4.4.3.1	Modèle choisi . . . . .	67
3.4.4.3.2	Courbe d'erreur . . . . .	68
3.4.4.3.3	Valeurs des paramètres extrêmes . . . . .	68
3.4.4.3.4	Validation du modèle . . . . .	68
3.4.4.4	Mesure de l'indépendance . . . . .	68
3.4.4.4.1	Tests utilisés . . . . .	68
3.4.4.4.2	Modalités des variables . . . . .	68
3.4.5	Hypothèses et Perspectives . . . . .	69

---

## 3.1 Objectif

L'objectif de ce travail a été d'explorer la relation de dépendance entre la covariable poids corporel et le paramètre pharmacocinétique volume de distribution sur une base de patients traités par de l'amikacine.

## 3.2 Matériel et Méthodes

### 3.2.1 Patients

#### 3.2.1.1 Bases de données

Les données des patients proviennent de trois bases de patients traités par de l'amikacine par voie intraveineuse et intramusculaire :

- une première base multicentrique de 634 patients.<sup>1</sup> ;
- une deuxième base de données de 80 patients ;
- une troisième base de données de 788 patients.

Les données de ces deux dernières bases proviennent de patients hospitalisés soit à l'hôpital d'Albigny ou soit au Groupement Hospitalier Gériatrique des Hospices Civils de Lyon (hôpital Antoine Charial ou hôpital Pierre Garraud). Elles ont été recueillies et enregistrées lors de la demande d'une adaptation de posologie ou d'une dose *a priori* aux pharmaciens de l'hôpital Antoine Charial.

#### 3.2.1.2 Critères d'exclusion des patients

- patients dont les données nécessaires étaient incomplètes ou erronées ou aberrantes ;
- patients traités par de l'amikacine par voie intramusculaire

#### 3.2.1.3 Données utilisées

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

##### 3.2.1.3.1 Données anthropométriques

Les données anthropométriques disponibles dans ces bases sont :

- l'âge ;
- le sexe ;
- le poids corporel ;
- la taille ;
- la créatininémie.

L'évolution éventuelle du poids corporel et de la créatinémie durant la thérapeutique est également connue.

---

1. Sept centres français ont participé à l'inclusion des patients. Elle a déjà été utilisée à plusieurs reprises pour des études pharmacocinétiques [6, 41, 42]. Les patients de cette base étaient atteints d'un sepsis.

À partir de ces données sont calculées :

- la surface corporelle, estimée par la formule de Dubois [43] ;
- la clairance de la créatinine estimée par la formule de Jelliffe [44, 45].

### 3.2.1.3.2 Thérapeutique

Les informations disponibles concernant la thérapeutique sont :

- les doses administrées ;
- les dates et les heures de chaque administration ;
- la durée des perfusions ;
- la date et l’heure du prélèvement sanguin ;
- les résultats des dosages.

### 3.2.1.4 Randomisation des patients

Les patients inclus pour cette étude ont été randomisés selon la méthode de data splitting. Deux tiers des patients ont été intégrés pour l’étape de modélisation pharmacocinétique, le tiers restant pouvant être utilisé pour valider ultérieurement le modèle.

## 3.2.2 Modélisation pharmacocinétique

À partir de la base de patients constituée, une analyse de pharmacocinétique de population a été réalisée.

### 3.2.2.1 Modèle utilisé

Le modèle a été choisi après une analyse bibliographique des études de pharmacocinétique de population de l’amikacine.

### 3.2.2.2 Recherche du modèle d’erreur associée aux mesures

Selon la § 1.2.4.2.2, une courbe d’erreur a été déterminée en tenant compte des erreurs analytiques et des autres sources d’erreur.

### 3.2.2.3 Estimation des paramètres pharmacocinétiques par l’algorithme de calcul

L’analyse a été réalisée en utilisant l’algorithme BigNPAG, développé par le Laboratoire de Pharmacocinétique Appliquée (LAPK) de l’Université de Californie du Sud (USC). Cet algorithme fait partie des méthodes en une étape et non paramétriques. Il a déjà été utilisé dans plusieurs études pharmacocinétiques [2, 46, 47, 48].

Cet algorithme nécessite des instructions sur les calculs à effectuer, comprenant :

- le modèle structurel retenu : nombre de compartiments, type de transfert entre compartiments, type d'élimination, voie d'administration, site de mesures... ;
- les paramètres à rechercher : intervalle de recherche pour chaque paramètre ;
- la liste des patients à inclure dans les calculs ;
- le modèle d'erreur associée à la mesure ;
- le nombre d'itérations à effectuer ;
- les critères de calcul (tolérance et critère de convergence).

Le meilleur jeu de paramètres est calculé selon la méthode du maximum de vraisemblance. Le calcul s'effectue par itérations successives, jusqu'à l'arrêt programmé de l'algorithme ou jusqu'à atteindre un critère de convergence lorsque la vraisemblance ne s'améliore plus entre deux itérations.

La convergence était optimale si l'algorithme respectait au moins un de ces deux critères :

1. la différence entre deux valeurs successives de vraisemblance était inférieure à 0,001 ;
2. la corrélation linéaire entre les valeurs observées et celles prédites était supérieure à 0,97 sans biais.

Les trois principaux résultats obtenus par l'utilisation de cet algorithme sont :

- les résultats sur la performance générale du modèle testé ;
- les résultats sur la distribution des paramètres dans la population ;
- les résultats sur les paramètres pharmacocinétiques individuels.

### 3.2.2.3.1 Performances générales du modèle

Les performances générales du modèle sont contrôlées par cinq paramètres : la fonction objectif, le critère d'Akaike, le coefficient de détermination, le biais et la précision. La fonction objectif et le critère d'Akaike étaient inutiles pour notre étude. En effet, elle n'avait pas pour but de comparer deux modèles.

Les concentrations en médicament chez les patients sont estimées à partir des paramètres moyens ou médians calculés par l'algorithme. La comparaison entre ces concentrations prédites et les concentrations observées s'effectue par l'intermédiaire du coefficient de corrélation ( $r$ ) ou du coefficient de détermination ( $r^2$ ).

Le coefficient de détermination, exprimé en pourcentage, représente la part de variabilité expliquée par le modèle. Cependant, ce coefficient n'est pas très adapté pour quantifier l'adéquation d'un modèle. Il est peu apte à décrire les performances prédictives. Ainsi, il peut prendre une valeur très satisfaisante malgré la présence d'un biais. Beal et Sheiner ont donc proposé en 1981 de le remplacer par la moyenne des écarts entre concentrations prédites et observées ou biais et par la moyenne des carrés des écarts ou précision [49].

Le biais, la précision et le coefficient de détermination ont été calculés pour la moyenne, la médiane et le mode des paramètres pour la population (prédiction *a priori*) et après estimation des paramètres individuels (modèle *a posteriori*).

### 3.2.2.3.2 Paramètres de population

Pour chaque paramètre pharmacocinétique, la distribution des valeurs est déterminée de manière non paramétrique. Aucune hypothèse préalable n'est posée hormis l'intervalle dans lequel rechercher les paramètres. Le résultat est un nombre limité de jeux de paramètres associés à une probabilité. Ces jeux de paramètres sont utilisables pour un contrôleur à modèle multiple.

Les distributions réelles de chaque paramètre pharmacocinétique ont été décrites de manière simplifiée par la moyenne, la médiane, le mode, l'écart type, le minimum et le maximum.

### 3.2.2.3.3 Paramètres individuels

Les paramètres pharmacocinétiques individuels sont estimés en ajustant les données individuelles sur le modèle pharmacocinétique [50]. Une estimation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques de chaque patient est réalisée, à partir des paramètres moyens, médians ou du mode.

## 3.2.3 Étude de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution

Étudier la relation statistique entre deux variables revient à analyser si le passage d'une modalité à une autre sur une variable s'accompagne d'un changement de modalité sur l'autre variable. Si tel est le cas, une dépendance existe entre les deux variables. Dans le cas contraire, elles sont indépendantes.

### 3.2.3.1 Recherche de l'existence d'une régression linéaire

La régression linéaire simple cherche à déterminer si les points expérimentaux sont approximativement alignés par la Droite des Moindres Carrés (DMC). La DMC est la "meilleure droite" traversant le nuage de points. Elle est caractérisée par une pente  $a$  et une ordonnée à l'origine  $b$ .

#### 3.2.3.1.1 Diagramme de corrélation

La dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution a été représentée par un diagramme de corrélation.

Soient deux variables quantitatives  $x$  et  $y$ ,  $x$  représente le volume de distribution et  $y$ , le poids corporel :

Le diagramme de corrélation est une représentation graphique des valeurs ponctuelles obtenues pour  $x$  et  $y$  dans un plan. Il est utilisé pour déterminer l'existence d'une dépendance entre ces deux variables.

Chaque unité d'observation  $i$  est représenté par le point de coordonnées  $(x_i, y_i)$ . L'ensemble de ces points forme un nuage de points. Trois critères caractérisant ce nuage permettent d'évaluer la dépendance entre  $x$  et  $y$  :

- sa force ou son intensité qui évalue le lien entre les deux variables ;
- sa forme c'est à dire si cette relation est linéaire (de type  $y = ax + b$ ) ou non linéaire (parabole, hyperbole, sinusoïde, etc...);
- sa direction ou son sens qui indique si cette dépendance est positive (les deux caractères varient dans le même sens :  $x_i > x_j \Rightarrow y_i > y_j$ ) ou négative (variation en sens inverse).

### 3.2.3.1.2 Coefficient de corrélation

Pour chaque représentation graphique, le coefficient de corrélation  $r$  a été calculé.

Il permet de mesurer l'intensité de la relation entre deux caractères et de son sens lorsque celle-ci est monotone, *i.e* strictement croissante ou décroissante.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

avec :  $r$  : coefficient de corrélation  
 $x_i$  : valeur de la variable  $x$  pour l'individu  $i$   
 $\bar{x}$  : moyenne des valeurs de  $x$   
 $y_i$  : valeur de la variable  $y$  pour l'individu  $i$   
 $\bar{y}$  : moyenne des valeurs de  $y$

Si  $r = 0$ , les deux variables sont dites décorrélées. Si  $r = 1$  ou  $r = -1$ , un lien fonctionnel linéaire existe entre  $x$  et  $y$ .

Le calcul d'un coefficient de corrélation ne constitue qu'une première étape dans l'analyse de la relation entre deux caractères. Il s'agit tout au plus d'une étape exploratoire qui doit être validée par un test de la significativité de cette relation et une vérification de sa validité (absence de biais).

### 3.2.3.1.3 Coefficient de détermination et test de régression linéaire simple

Pour chaque représentation graphique, le coefficient de détermination  $r^2$  et le test de régression linéaire simple ont été effectués.

Le coefficient de détermination  $r^2$  quantifie l'adaptation de la DMC aux données. Il représente le pourcentage des variations de  $y$  expliqué par la variable indépendante. Un test de régression linéaire (rapport de variance F ou ANOVA) est nécessaire pour valider l'ajustement de la DMC. Ce test correspond au rapport de la variance expliquée à la variance résiduelle.

### 3.2.3.2 Mesure de l'intensité de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution

Pour analyser l'existence d'une relation continue entre les deux variables, différents tests calculant l'intensité de cette dépendance ont été effectuées : le test du *khi* deux ( $\chi^2$ ) d'indépendance, l'odds ratio, le test *Q* de Yule, l'utilisation des probabilités conditionnelles, le coefficient de liaison statistique *Z* de Ducher.

Les différents tests s'effectuent à partir d'un tableau de contingence (tableau à double entrée croisant les deux variables). Ils s'appliquent lorsque l'on souhaite démontrer l'indépendance ou la dépendance de deux critères dans une expérience.

#### 3.2.3.2.1 Le test du $\chi^2$ d'indépendance

Le test du  $\chi^2$  vise à déterminer si l'on peut raisonnablement rejeter l'hypothèse d'indépendance des lignes et des colonnes du tableau de contingence. La méthode consiste à comparer les effectifs réels des croisements des variables qualitatives avec les effectifs théoriques que l'on devrait obtenir dans le cas d'indépendance de ces deux variables.

L'indice  $d_{i,j}$  mesure l'écart constaté entre les effectifs réels et les effectifs théoriques :

$$d_{i,j} = \sum_{i,j} \frac{(n_{i,j} - np_{i,j})}{np_{i,j}}$$

avec :

- $i$  = modalité de la première variable
- $j$  = modalité de la deuxième variable
- $n$  = effectif total observé
- $p$  = probabilité d'observer un individu avec une modalité  $i$  et une modalité  $j$  lorsque les deux variables sont indépendantes
- $np$  = effectif théorique

Cet indice a été calculé pour chaque case du tableau de contingence.

### 3.2.3.2.2 Le rapport des cotes ou odds ratio

L'odds ratio mesure le degré de dépendance entre des variables aléatoires. Il se définit par le rapport des chances qu'un évènement arrivant à un groupe d'individus A arrive également à un groupe d'individus B.

Si la probabilité qu'un évènement arrive dans le groupe A est  $p$  et  $q$  dans le groupe B, l'odds ratio ( $OR$ ) est :

$$OR = \frac{p \cdot (1 - q)}{q \cdot (1 - p)}$$

Reposant sur des rapports de probabilités, ce coefficient varie entre 0 et l'infini :

- en cas d'indépendance, ce coefficient est égal à 1 ;
- entre 0 et 1, il indique un lien négatif ;
- entre 1 et l'infini, il indique un lien positif.

L'odds ratio a été calculé pour chaque case du tableau de contingence.

### 3.2.3.2.3 Le coefficient Q de Yule

Ce coefficient évalue la dépendance entre deux variables. La dépendance est d'autant plus forte que  $Q$  est grand.  $Q$  est égal à 0 en cas d'indépendance et tend vers 1 en cas de dépendance.

$$Q = \frac{OR - 1}{OR + 1}$$

L'intensité de la liaison est :

- nulle si  $Q = 0$
- négligeable si  $0,01 < Q < 0,09$  ;
- légère si  $0,1 < Q < 0,29$  ;
- modérée si  $0,30 < Q < 0,49$  ;
- forte si  $0,50 < Q < 0,69$  ;
- très forte si  $0,70 < Q < 1$ .

Ce coefficient  $Q$  a été calculé pour chaque case du tableau de contingence.



### 3.2.3.2.4 Les probabilités conditionnelles

Si A et B sont deux évènements indépendants, alors la réalisation ou la non réalisation de B ne modifie pas la probabilité de la réalisation de A. Par contre, ce n'est plus le cas si A et B sont dépendants. L'introduction de la notion de probabilité conditionnelle permet de calculer la probabilité  $\Pr(A/B)$ , *a posteriori* de A sachant B.

Soient A et B deux évènements :

$$\Pr(A/B) = \frac{\Pr(A \cap B)}{\Pr(B)}$$

avec :  $\Pr(A \cap B)$  = probabilité que A et B aient lieu tous les deux  
 $\Pr(B)$  = probabilité marginale ou *a priori* de B

$\Pr(A/B)$  est égal à 1 en cas de dépendance et 0 en cas d'indépendance.

Une probabilité conditionnelle a été calculée pour chaque case du tableau de contingence.

### 3.2.3.2.5 Le test du coefficient Z de Ducher

Cette approche statistique est basée sur les propriétés de probabilités conditionnelles. Elle permet le calcul d'un coefficient Z de dépendance entre deux évènements. Ce coefficient est normalisé entre -1 (exclusion totale) et 1 (dépendance totale).

Soient A et B, deux évènements probabilistes :

$$Z(A, B) = \frac{\Pr(A \cap B) - \Pr(A) \cdot \Pr(B)}{1 - \max[\Pr(A), \Pr(B)]}$$

Si A et B sont indépendants :  $Z(A, B) = 0$

Si A et B sont exclus :  $-1 \leq Z(A, B) < 0$

Si A et B sont liés :  $0 < Z(A, B) \leq 1$

Si A est complètement lié à B ou B est complètement lié à A :  $Z(A, B) = 1$

Extension à plus de 2 évènements :

$$Z(A_1, A_2, \dots, A_n) = \frac{\Pr(A_1 \cap A_2 \cap \dots \cap A_n) - \Pr(A_1) \cdot \Pr(A_2) \cdot \dots \cdot \Pr(A_n)}{1 - \max[\Pr(A_1), \Pr(A_2), \dots, \Pr(A_n)]}$$

Ce coefficient a été calculé pour la première fois pour étudier la sensibilité des baroréflexes chez l'homme et chez le rat de façon non invasive [51].

Le test Z de Ducher a aussi été utilisé :

- pour étudier la relation entre la pression artérielle et le sel [52] ;
- pour étudier la relation entre l'élimination rénale de l'amikacine et l'évolution de la fonction rénale en fonction de l'âge [41] ;
- pour réaliser un modèle de prédiction clinique dans le cas de la sténose de l'artère rénale [53].

Un coefficient Z a été calculé pour chaque case du tableau de contingence.

## 3.3 Résultats

### 3.3.1 Patients

#### 3.3.1.1 Base de données

À partir des trois bases de patients disponibles pour notre étude, 1196 patients ont été inclus.

En effet, 306 patients ont été exclus selon les critères expliqués § 3.2.1.2 :

- 279 car les données étaient incomplètes ;
- 27 car l'amikacine avait été administrée par voie intramusculaire.

#### 3.3.1.2 Randomisation des patients

Les 1196 patients ont ensuite été randomisés dans notre base d'étude. Selon la méthode de data splitting, les 900 premiers patients ont été intégrés pour l'étape de modélisation pharmacocinétique.

À l'issue des runs préliminaires, 28 patients ont été éliminés des 900 individus de la base de données :

- le sexe était inconnu pour 6 patients ;
- dix huit patients étaient âgés de moins de 20 ans ;
- un avait un poids incohérent (11 kg à 89 ans) ;
- un avait une taille aberrante ;
- deux avaient une clairance de la créatinine nulle.

La modélisation pharmacocinétique a été effectuée sur 872 patients.

#### 3.3.1.3 Caractéristiques de la population modélisée

Le tableau 3.1 récapitule les caractéristiques de la population d'étude.

TABLEAU 3.1 – Caractéristiques des 872 patients de l'étude.  
N = 872 patients

Descripteurs cliniques et biologiques	Moyenne	Écart-type	Médiane	[Minimum - Maximum]
Sex ratio (femmes/hommes)	461/411	-	-	-
Âge (années)	73	17	78	[20-98]
Poids corporel (kg)	63	16	61	[34-162]
Taille (cm)	164	8	163	[140-190]
Indice de Masse Corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	23	5	22	[12-60]
Clairance de la créatinine (formule de Cockcroft et Gault, mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	57	27	52	[8-157]

Notre population d'étude était âgée. En effet, l'âge moyen était 73 ans.

### 3.3.2 Modélisation pharmacocinétique

#### 3.3.2.1 Modèle utilisé

Selon la littérature, le modèle le plus performant dans une approche non paramétrique est le modèle bicompartimental sans compartiment d'absorption [6, 41, 54, 55]. Toutes les administrations d'amikacine ont été effectuées par voie intraveineuse ce qui exclut l'utilisation de modèle avec un compartiment d'absorption.

Nous avons choisi un modèle bicompartimental sans compartiment d'absorption pour notre étude (Figure 3.1).

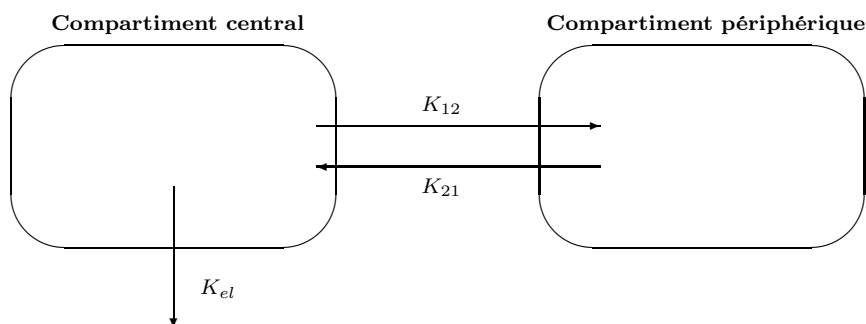


FIGURE 3.1 – Représentation schématique du modèle utilisé pour notre étude de pharmacocinétique de population.

avec :  $K_{12}$  = constante de transfert du compartiment central vers le compartiment périphérique ( $\text{h}^{-1}$ )  
 $K_{21}$  = constante de transfert du compartiment périphérique vers le compartiment central ( $\text{h}^{-1}$ )  
 $K_{el}$  = constante d'élimination ( $\text{h}^{-1}$ )

L'élimination de l'amikacine était décomposée en une élimination rénale liée à la clairance de la créatinine estimée et une élimination non rénale. La constante d'élimination est alors exprimée de la façon suivante :

$$K_{el} = K_i + K_s \times CC_r$$

avec :  $K_{el}$  : constante d'élimination ( $\text{h}^{-1}$ )  
 $K_i$  : constante d'élimination non rénale ( $\text{h}^{-1}$ )  
 $K_s$  : constante d'élimination rénale ( $\text{min.mL}^{-1}.\text{h}^{-1}$ )  
 $CC_r$  : clairance de la créatinine ( $\text{mL.min}^{-1}$ )

### 3.3.2.2 Recherche du modèle d'erreur associée aux mesures

Un polynôme de degré 3 avait déjà été calculé par le logiciel USC-Pack pour une étude précédente [41] :

$$SD = 0.040987 + 0.021181C + 0.000087C^2 + 0.000004C^3$$

avec :  $SD$  : déviation standard sur la mesure de la concentration  
 $C$  : concentration plasmatique mesurée en  $\mu\text{g/mL}$

Pour intégrer les autres sources de variabilité dans notre modèle d'erreur, l'ordonnée à l'origine a été multipliée par un coefficient  $\gamma$  égal à 10.

Pour notre étude, le polynôme d'erreur associée aux erreurs utilisé avait pour équation :

$$SD = 0.40987 + 0.021181C + 0.000087C^2 + 0.000004C^3$$

La figure 3.2 représente l'erreur associée à la mesure en fonction de la concentration mesurée.

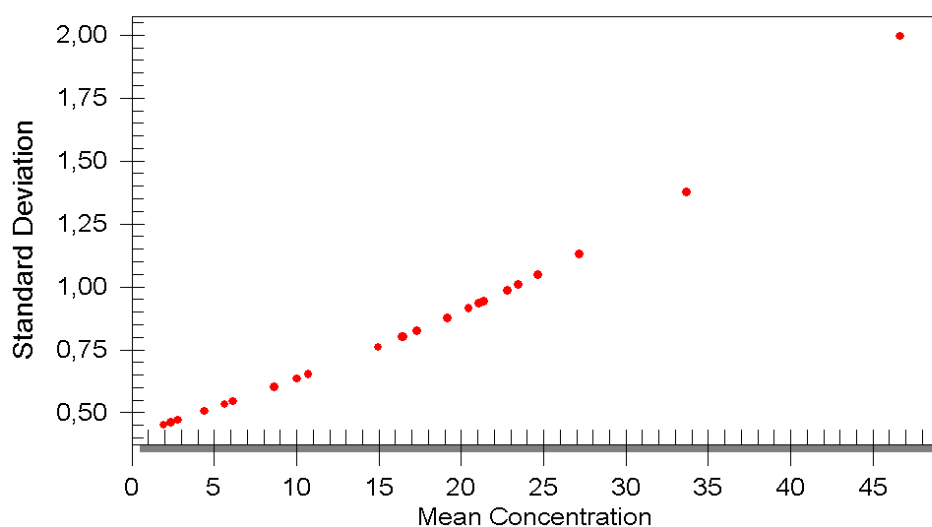


FIGURE 3.2 – Erreur associée à la mesure en fonction de la concentration mesurée.

### **3.3.2.3 Estimation des paramètres pharmacocinétiques par l'algorithme de calcul**

La base de données étant importante, nous avons décidé de réaliser 9 sous groupes de 100 patients pour effectuer les runs. Le but était de réduire le temps de calcul.

La convergence a été obtenue pour tous les runs réalisés selon les critères définis § 3.2.2.3.

#### **3.3.2.3.1 Performances générales du modèle**

Les capacités prédictives du modèle sont référencées pour chaque sous groupe dans le tableau 3.2.

Le modèle pharmacocinétique construit permet mieux d'expliquer la variabilité observée lorsque les informations sont disponibles pour estimer les paramètres pharmacocinétiques qu'avec l'aide des covariables.

Le biais existant entre les amikacinémies prédites et observées est minime, et la précision est satisfaisante pour tous les sous groupes.

TABLEAU 3.2 – Capacités prédictives du modèle pharmacocinétique choisi.

		Biais	Précision	Coefficient de détermination
		ME ( $\mu\text{g/mL}$ ) $C_{pred} - C_{obs}$	MSE ( $\mu\text{g}^2/\text{mL}^2$ ) $(C_{pred} - C_{obs})^2$	$r^2$
Run 1	Modèle <i>a priori</i>	-1,09	56,08	0,79
	Modèle <i>a posteriori</i>	-0,21	10,10	0,96
Run 2	Modèle <i>a priori</i>	-0,06	83,79	0,72
	Modèle <i>a posteriori</i>	-0,19	7,13	0,98
Run 3	Modèle <i>a priori</i>	1,54	39,79	0,84
	Modèle <i>a posteriori</i>	-0,26	6,36	0,97
Run 4	Modèle <i>a priori</i>	-1,25	66,32	0,75
	Modèle <i>a posteriori</i>	-0,01	17,33	0,93
Run 5	Modèle <i>a priori</i>	-1,38	68,07	0,75
	Modèle <i>a posteriori</i>	-0,11	10,61	0,96
Run 6	Modèle <i>a priori</i>	-0,10	50,32	0,78
	Modèle <i>a posteriori</i>	-0,39	9,38	0,96
Run 7	Modèle <i>a priori</i>	-0,24	66,41	0,76
	Modèle <i>a posteriori</i>	-0,26	18,56	0,93
Run 8	Modèle <i>a priori</i>	-0,68	54,23	0,78
	Modèle <i>a posteriori</i>	-0,20	17,41	0,93
Run 9	Modèle <i>a priori</i>	-0,83	57,32	0,79
	Modèle <i>a posteriori</i>	-0,19	12,05	0,95

Ainsi, pour le sous groupe n°1, le coefficient de détermination est égal à :

- 0,79 pour l'estimation des amikacinémies en *a priori*, à partir des paramètres de population (Figure 3.3) ;
- 0,96 pour l'estimation des amikacinémies en *a posteriori*, à partir des paramètres individuels (Figure 3.4).

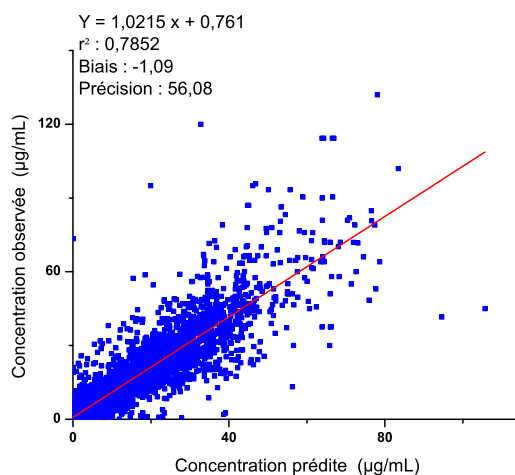


FIGURE 3.3 – Représentation de la relation entre les concentrations prédites et observées en *a priori* pour le sous groupe n°1.

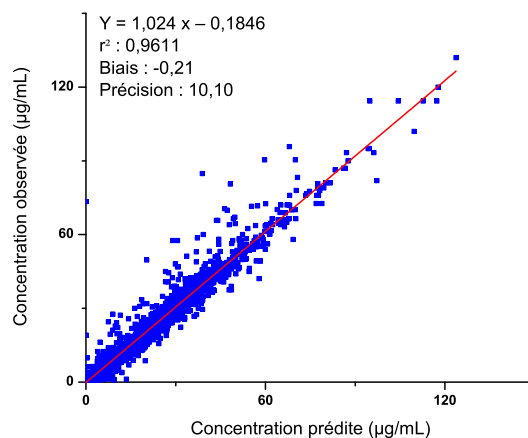


FIGURE 3.4 – Représentation de la relation entre les concentrations prédites et observées en *a posteriori* pour le sous groupe n°1.

Pour ce sous groupe, le modèle pharmacocinétique construit permet d'expliquer 79% de la variabilité observée, à l'aide des covariables du patient. Il explique 96% de la variabilité lorsque les informations disponibles permettent d'estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels.

### 3.3.2.3.2 Paramètres de la population

Les principaux moments statistiques des distributions des paramètres pharmacocinétiques du modèle obtenu pour les 872 patients sont rapportés dans le tableau 3.3.

TABLEAU 3.3 – Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour les 872 patients.

	Moyenne	Écart-type	Médiane	[Minimum - Maximum]
$K_i$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,041	0,036	0,031	[0-0,15]
$K_s$ ( $\text{min.mL}^{-1}.\text{h}^{-1}$ )	0,003	0,007	0,002	[0-0,138]
$K_{12}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,095	0,045	0,095	[0-0,2]
$K_{21}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,206	0,173	0,162	[0-0,798]
$V_d$ (L)	19,57	6,92	18,49	[1,56-78,49]

Les valeurs prises par les paramètres pharmacocinétiques sont décrites sous la forme d'une distribution discrète.

Les valeurs minimales, maximales, médianes et écart types de chaque paramètre, pour tous les sous groupes, sont mentionnés en annexe A. À titre d'illustration, les distributions graphiques des paramètres pharmacocinétiques pour le sous groupe 1 sont référencées en annexe B.

Le test de Kolmogorov-Smirnov a montré que les distribution du poids corporel et du volume de distribution ne suivent pas une loi normale (tableaux 3.4 et 3.5). Les figures 3.5 et 3.6 représentent la distribution du poids corporel et du volume de distribution de la population sous forme d'histogrammes.

TABLEAU 3.4 – Test de Kolmogorov-Smirnov sur la distribution du poids corporel des 872 patients.

Variable	Poids
Sample size	872
Lowest value	34,0000
Highest value	162,0000
Arithmetic mean	62,7189
95% CI for the mean	61,6849 to 63,7529
Median	60,8000
95% CI for the median	60,0000 to 62,0000
Variance	242,0315
Standard deviation	15,5574
Relative standard deviation	0,2480 (24,80%)
Standard error of the mean	0,5268
Coefficient of Skewness	0,9145 ( $P < 0,0001$ )
Coefficient of Kurtosis	2,0137 ( $P < 0,0001$ )
Kolmogorov-Smirnov test for Normal distribution	reject Normality ( $P = 0,005$ )



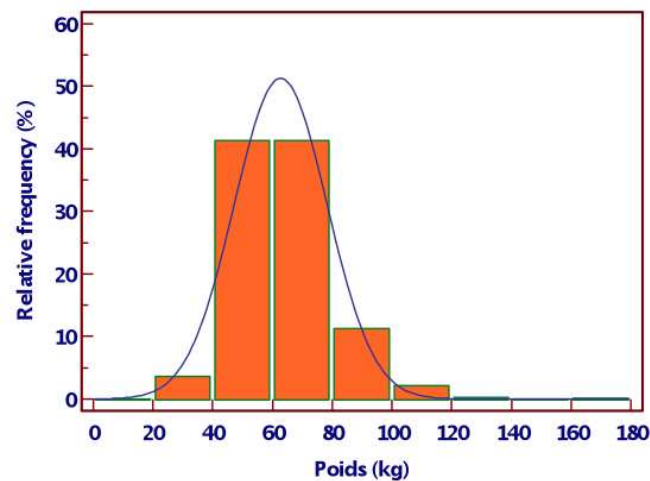


FIGURE 3.5 – Histogramme représentant la distribution du poids corporel pour la population d'étude.

TABLEAU 3.5 – Test de Kolmogorov-Smirnov sur la distribution du volume de distribution des 872 patients.

Variable	Volume de distribution
Sample size	872
Lowest value	1,5590
Highest value	78,4860
Arithmetic mean	19,5780
95% CI for the mean	19,1181 to 20,0379
Median	18,4855
95% CI for the median	18,2446 to 18,8644
Variance	47,8753
Standard deviation	6,9192
Relative standard deviation	0,3534 (35,34%)
Standard error of the mean	0,2343
Coefficient of Skewness	1,9583 (P<0,0001)
Coefficient of Kurtosis	9,5235 (P<0,0001)
Kolmogorov-Smirnov test for Normal distribution	reject Normality (P=0,005)

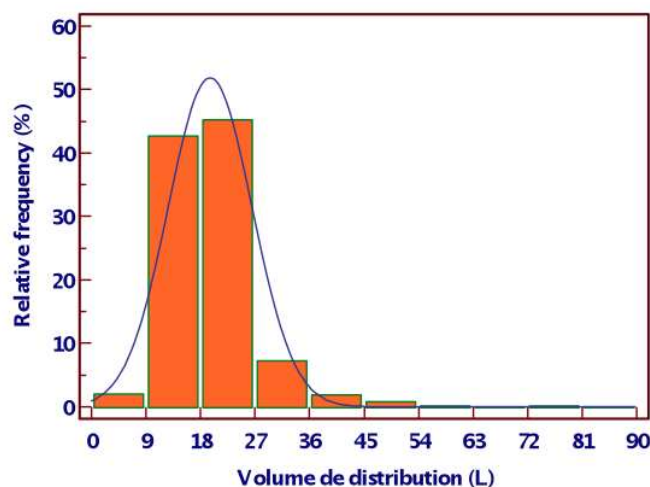


FIGURE 3.6 – Histogramme représentant la distribution du volume de distribution pour la population d'étude.

### 3.3.2.3.3 Paramètres individuels

Les paramètres pharmacocinétiques individuels de chaque patient ont également été estimés. Ils sont toutefois peu informatifs en l'état. De plus, leur volume est considérable.

Pour illustration, les paramètres pharmacocinétiques individuels des patients du sous-groupe 1 figurent en annexe C.

## 3.3.3 Étude de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution

### 3.3.3.1 Recherche de l'existence d'une régression linéaire

TABLEAU 3.6 – Caractéristiques de la droite de régression entre le volume de distribution et le poids corporel.

Nombre d'individus	872
Ordonnée à l'origine a	$49,22 \pm 1,51$
Pente b	$0,69 \pm 0,07$
Coefficient de corrélation r	0,30535226
Coefficient de détermination $r^2$	0,09324
Analyse de variance F	$p < 0,001$

Selon le tableau 3.6, le modèle linéaire permet d'expliquer seulement 9% de la variabilité observée sur la relation entre le volume de distribution et le poids. Mais, le rapport de variance F suppose que la DMC a une bonne adéquation face au modèle linéaire ( $p < 0,001$ ).

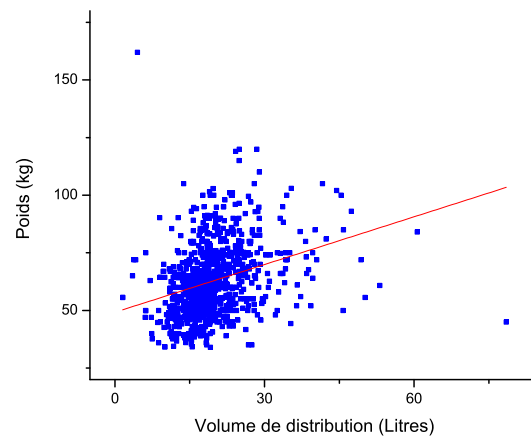


FIGURE 3.7 – Diagramme de corrélation entre le volume de distribution et le poids corporel.

Selon la figure 3.7, pour un poids de 35 kg, trois valeurs de volume de distribution sont possibles (26,78 L, 27,48 L et 18,4 L).

La relation entre le volume de distribution et le poids corporel n'est pas linéaire.

### 3.3.3.2 Mesure de l'intensité de la dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution

Les données sont regroupées dans des intervalles d'amplitude de 8 L pour le volume de distribution et de 13 kg pour le poids corporel.

À partir des fréquences d'observations recensées dans un tableau de contingence (figure 3.8), les différents tests décrits § 2.4.2 ont été utilisés pour mesurer l'intensité de dépendance entre les deux variables .

Vd (L)	Poids (kg)										Total
	[34-47[	[47-60[	[60-73[	[73-86[	[86-99[	[99-112[	[112-125[	[125-138[	[138-151[	[151-164[	
[0-8[	2	6	4	1						1	14
[8-16[	55	94	68	13	5	1					236
[16-24[	49	151	149	77	25	9					460
[24-32[	5	20	37	38	10	3	4				117
[32-40[	1	6	11	8	3	2					31
[40-48[		1	1	3	1	3					9
[48-56[		1	2								3
[56-64[				1							1
[64-72[											0
[72-80[	1										1
Total	113	279	272	141	44	18	4	0	0	1	872

FIGURE 3.8 – Diagramme de contingence représentant les fréquences d'observations entre le poids corporel et le volume de distribution pour les 872 patients de l'étude.

Une mesure du  $\chi^2$  d'indépendance a été calculée pour chaque case du tableau de contingence (figure 3.9).

Vd (L)	Poids (kg)									
	[34-47[	[47-60[	[60-73[	[73-86[	[86-99[	[99-112[	[112-125[	[125-138[	[138-151[	[151-164[
[0-8[	0,02	0,77	0,05	0,83	0,76	0,3	0,07	NA	NA	61,36
[8-16[	30,71	17,91	0,85	27,13	5,46	4,31	1,49	NA	NA	0,37
[16-24[	4,59	0,31	0,5	0,22	0,31	0,06	4,44	NA	NA	1,12
[24-32[	9,04	13,79	0,01	26,52	3,46	0,17	25,93	NA	NA	0,16
[32-40[	2,7	2,36	0,28	2,2	1,44	3,06	0,15	NA	NA	0,04
[40-48[	1,35	1,82	1,71	1,98	0,7	43,98	0,04	NA	NA	0,01
[48-56[	0,45	0	1,77	0,58	0,16	0,06	0,01	NA	NA	0
[56-64[	0,15	0,47	0,45	5,19	0,05	0,02	0	NA	NA	0
[64-72[	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
[72-80[	6,72	0,47	0,45	0,19	0,05	0,02	0	NA	NA	0
Légende :										
	0 - 12,4	12,4 - 24,8	24,8 - 37,2	37,2 - 49,6	49,6 - 62	NA : Non Applicable				

FIGURE 3.9 – Valeurs des  $\chi^2$  d'indépendance pour notre population d'étude.

Plus la valeur de l'indice est élevée, plus la dépendance entre le volume de distribution et le poids corporel est intense. L'indice le plus élevé correspond au domaine où un patient avait un poids corporel compris entre 151 et 164 kg et un volume de distribution compris entre 0 et 8 L.

Des indices de  $\chi^2$  d'indépendance n'ont pas pu être calculés. Ils sont indiqués NA dans la figure 3.9.

Une valeur d'odds ratio a été calculée pour chaque case du tableau de contingence (figure 3.10).

Vd (L)	Poids (kg)									
	[34-47[	[47-60[	[60-73[	[73-86[	[86-99[	[99-112[	[112-125[	[125-138[	[138-151[	[151-164[
[0-8[	1,12	1,61	0,88	0,39	0	0	0	NA	NA	Infini
[8-16[	3,03	1,94	0,86	0,23	0,34	0,15	0	NA	NA	0
[16-24[	0,65	1,08	1,11	0,04	1,19	0,89	0	NA	NA	0
[24-32[	0,27	0,39	1,02	3,04	1,98	1,3	Infini	NA	NA	0
[32-40[	0,22	0,5	1,22	1,85	2,09	3,56	0	NA	NA	0
[40-48[	0	0,26	0,27	2,63	2,38	28,27	0	NA	NA	0
[48-56[	0	1,07	4,44	0	0	0	0	NA	NA	0
[56-64[	0	0	0	Infini	0	0	0	NA	NA	0
[64-72[	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
[72-80[	Infini	0	0	0	0	0	0	NA	NA	0
Légende :										
	0 - 6	6 - 12	12 - 18	18 - 24	24 - 30	Infini	NA : Non Applicable			

FIGURE 3.10 – Valeurs des odds ratio pour notre population d'étude.

Les coefficients compris entre 0 et 1 indiquent un lien négatif entre le volume de distribution et le poids corporel. Les coefficients compris entre 1 et l'infini indiquent un lien positif entre les deux variables. Par exemple, quatre domaines d'existence ont une valeur d'odds ratio égale à l'infini. Ils correspondent au domaine où :

- un patient avait un poids corporel compris entre 34 et 47 kg et un volume de distribution compris entre 72 et 80 L ;
- un patient avait un poids corporel compris entre 73 et 86 kg et un volume de distribution compris entre 56 et 64 L ;
- quatre patients avaient un poids corporel compris entre 99 et 112 kg et un volume de distribution compris entre 24 et 32 L ;
- un patient avait un poids corporel compris entre 151 et 164 kg et un volume de distribution compris entre 0 et 8 L.

Des valeurs d'odds ratio n'ont pas pu être calculées. Elles sont indiquées NA dans la figure 3.10.

Un coefficient  $Q$  de Yule a été calculé pour chaque case du tableau de contingence (figure 3.11).

Vd (L)	Poids (kg)									
	[34-47[	[47-60[	[60-73[	[73-86[	[86-99[	[99-112[	[112-125[	[125-138[	[138-151[	[151-164[
[0-8[	0,06	0,23	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
[8-16[	0,5	0,32	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
[16-24[	NA	0,04	0,05	NA	0,09	NA	NA	NA	NA	NA
[24-32[	NA	NA	0,01	0,51	0,33	0,13	NA	NA	NA	NA
[32-40[	NA	NA	0,1	0,3	0,35	0,56	NA	NA	NA	NA
[40-48[	NA	NA	NA	0,45	0,41	0,93	NA	NA	NA	NA
[48-56[	NA	0,03	0,63	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
[56-64[	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
[64-72[	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
[72-80[	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Légende :										
		0 - 0,2	0,2 - 0,4	0,4 - 0,6	0,6 - 0,8	0,8 - 1	NA : Non Applicable			

FIGURE 3.11 – Valeurs des coefficients  $Q$  de Yule pour notre population d'étude.

L'intensité de la liaison est forte dans les domaines où  $Q > 0,5$  comme pour le domaine où le patient avait un poids corporel compris entre 34 et 47 kg et un volume de distribution compris entre 72 et 80 L.

Plus de 75% des coefficients  $Q$  de Yule n'ont pas pu être calculés. Ils sont indiqués NA dans la figure 3.11.

La probabilité conditionnelle d’avoir un volume de distribution sachant le poids  $[\Pr(Vd/P)]$  a été calculée pour chaque case du tableau de contingence (figure 3.12).

Vd (L)	Poids (kg)									
	[34-47[	[47-60[	[60-73[	[73-86[	[86-99[	[99-112[	[112-125[	[125-138[	[138-151[	[151-164[
[0-8[	0,018	0,022	0,015	0,007	0,000	0,000	0,000	NA	NA	1,000
[8-16[	0,487	0,337	0,250	0,092	0,114	0,056	0,000	NA	NA	0,000
[16-24[	0,434	0,541	0,548	0,546	0,568	0,500	0,000	NA	NA	0,000
[24-32[	0,044	0,072	0,136	0,270	0,227	0,167	1,000	NA	NA	0,000
[32-40[	0,009	0,022	0,040	0,057	0,068	0,111	0,000	NA	NA	0,000
[40-48[	0,000	0,004	0,004	0,021	0,023	0,167	0,000	NA	NA	0,000
[48-56[	0,000	0,004	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	NA	0,000
[56-64[	0,000	0,000	0,000	0,007	0,000	0,000	0,000	NA	NA	0,000
[64-72[	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	NA	0,000
[72-80[	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	NA	NA	0,000
Légende :										
	0 - 0,2	0,2 - 0,4	0,4 - 0,6	0,6 - 0,8	0,8 - 1	NA : Non Applicable				

FIGURE 3.12 – Valeurs des  $\Pr(Vd/P)$  pour notre population d’étude.

Les zones grisées correspondent aux domaines où la dépendance est la plus élevée. La probabilité conditionnelle était maximale pour les domaines où :

- un patient avait un poids corporel compris entre 112 et 125 kg et un volume de distribution compris entre 24 et 32 L ;
- un patient avait un poids corporel compris entre 151 et 164 kg et un volume de distribution compris entre 0 et 8 L.

Des probabilités conditionnelles n’ont pas pu être calculées. Elles sont indiquées NA dans le tableau 3.12.



Les coefficients d'association calculés par le test  $Z$  pour chaque fréquence d'observation sont renseignés dans la figure 3.13.

Vd (L)	Poids (kg)									
	[34-47[	[47-60[	[60-73[	[73-86[	[86-99[	[99-112[	[112-125[	[125-138[	[138-151[	[151-164[
[0-8[	0,000	0,003	-0,001	-0,002	-0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001
[8-16[	0,038	0,031	-0,009	-0,040	-0,011	-0,006	-0,002	0,000	0,000	0,000
[16-24[	-0,026	0,009	0,013	0,006	0,004	-0,001	-0,005	0,000	0,000	-0,001
[24-32[	-0,013	-0,029	0,001	0,026	0,005	0,001	0,005	0,000	0,000	0,000
[32-40[	-0,004	-0,007	0,002	0,004	0,002	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
[40-48[	-0,002	-0,003	-0,003	0,002	0,001	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000
[48-56[	-0,001	0,000	0,002	-0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
[56-64[	0,000	-0,001	-0,001	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
[64-72[	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
[72-80[	0,001	-0,001	-0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Légende :	-0,04 à -0,02	-0,02 à 0	0	0 - 0,02	0,02 - 0,04				

FIGURE 3.13 – Valeurs des coefficients d'association calculés par le test  $Z$  pour notre population d'étude.

Un coefficient a été calculé pour toutes les cases du diagramme de contingence. Des dépendances locales entre le volume de distribution et le poids corporel existent pour des valeurs de coefficient  $Z > 0$ . Les deux variables sont indépendantes quand l'indice  $Z = 0$ . Une dépendance entre le volume de distribution et le poids corporel est exclue quand  $Z < 0$ .

Ainsi, la dépendance entre les deux variables est maximale pour le domaine où 55 patients avaient un poids corporel compris entre 34 et 47 kg et un volume de distribution compris entre 8 et 16 L ( $Z = 0,038$ ).

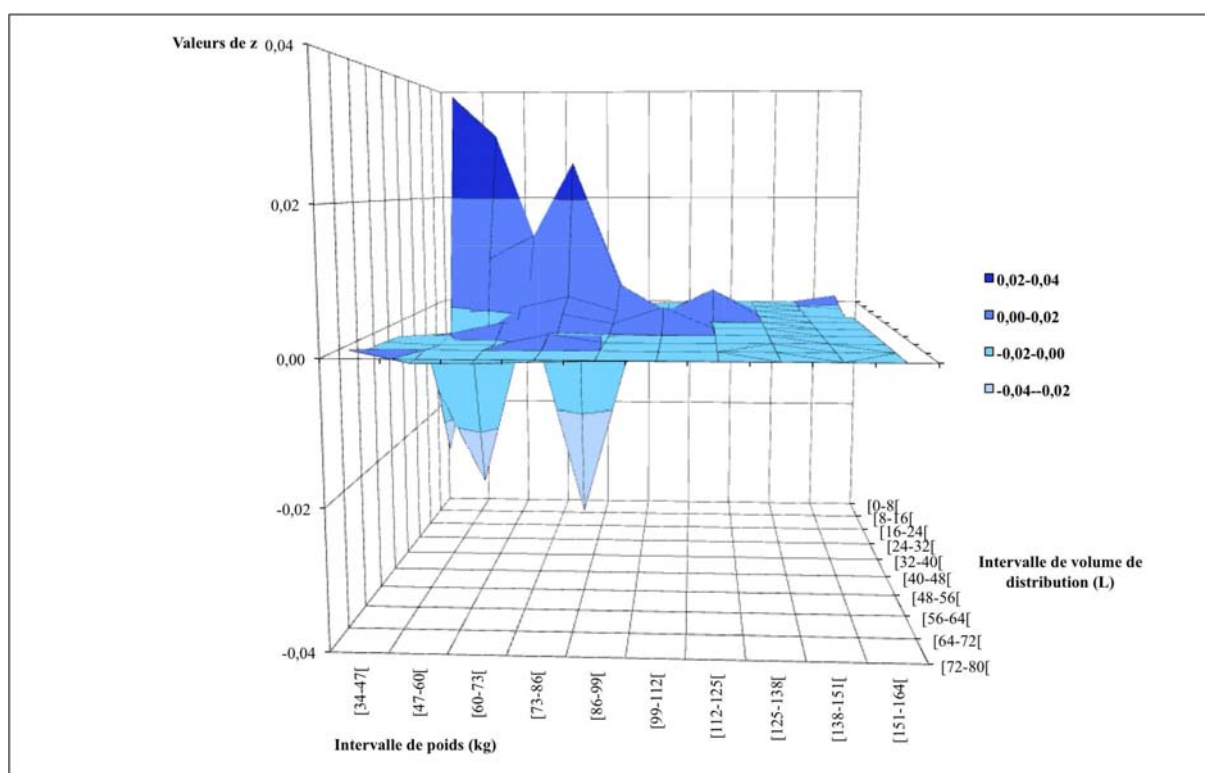


FIGURE 3.14 – Surface représentant les valeurs du test  $Z$  pour chaque couple de modalités (volume de distribution ; poids corporel).

Selon la figure 3.14, la tendance de la dépendance est pour un déterminisme positif pour un certain type de population.

Le coefficient  $Z$  a pour moyenne  $0,000 \pm 0,007$ , pour maximum 0,038 et pour minimum -0,040.

La population d'étude a été divisée en deux populations selon la valeur du coefficient  $Z$  :

- une première avec  $Z \leq 0$  (domaines d'indépendance ou d'exclusion entre les deux variables) qui comprend 187 patients ;
- une deuxième avec  $Z > 0$  (existence d'une dépendance) constituée de 685 patients.

### 3.3.3.3 Comparaison des deux populations obtenues

Les paramètres pharmacocinétiques et les covariables des deux populations obtenues sont comparés par le test de Mann Whithney (test statistique sur deux échantillons indépendants avec une distribution non paramétrique).

TABLEAU 3.7 – Comparaison des deux populations d'étude après les résultats du test Z.

	$Z \leq 0$	$Z > 0$	Test de Mann Whithney
Nombre de patients	187	685	-
Âge (années)	$73 \pm 18$	$73 \pm 16$	NS
Taille (cm)	$163 \pm 8$	$164 \pm 8$	$p = 0,05142$
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$22,6 \pm 5,8$	$23,5 \pm 5$	$p = 0,05142$
Poids corporel (kg)	$60 \pm 16$	$63 \pm 15$	$p = 0,001$
Clairance de la créatinine (formule de Cockcroft et Gault, $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ )	$57 \pm 24$	$58 \pm 27$	NS
$K_{12}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$0,095 \pm 0,050$	$0,095 \pm 0,044$	NS
$K_{21}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$0,189 \pm 0,166$	$0,210 \pm 0,175$	NS
$K_i$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$0,039 \pm 0,037$	$0,042 \pm 0,036$	NS
$K_s$ ( $\text{min.mL}^{-1}.\text{h}^{-1}$ )	$0,003 \pm 0,003$	$0,003 \pm 0,007$	NS
Vd (L)	$18 \pm 7$	$20 \pm 7$	$p = 3,6 \cdot 10^{-6}$

La différence pour la taille et l'IMC des deux populations est à la limite de la significativité au risque  $\alpha$  égal à 5%. Mais, si l'on applique la correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples afin de tenir compte de l'inflation du risque  $\alpha$ , un risque  $\alpha$  égal à 0,5% doit être utilisé. À ce risque, seuls le volume de distribution et le poids corporel sont significativement différents entre les deux populations.

## 3.4 Discussion-Conclusion

### 3.4.1 Résultats principaux

Notre étude avait pour objectif de déterminer la nature de la relation entre le volume de distribution et le poids corporel de patients traités par de l'amikacine.

#### 3.4.1.1 Linéarité entre le volume de distribution et le poids corporel ?

Les coefficients de corrélation et de détermination étaient faibles ( $r = 0,31$  et  $r^2 = 0,09$ ).

L'interprétation du coefficient de corrélation est compliquée. L'absence de liaison n'exclut pas d'autres formes de liaison. L'absence de corrélation linéaire ne signifie pas que les deux variables sont indépendantes. Par contre, l'indépendance entraîne l'absence de relation linéaire.

Un coefficient de corrélation élevé entre deux variables X et Y peut signifier :

- une relation de cause à effet (X implique Y) ;
- une relation simultanée entre X et Y ;
- une variation concomitante de X et Y induite par une troisième variable ;
- une corrélation due au hasard.

La faible valeur du coefficient de détermination a montré que la qualité de l'ajustement du modèle était mauvaise.

Cependant, le test de régression linéaire était significatif. La sensibilité de ce test aux effectifs pourrait expliquer ce résultat significatif. En effet, nous avons analysé les données de 872 patients.

Les résultats obtenus ont donc montré l'absence de corrélation linéaire entre les deux variables.

#### 3.4.1.2 Dépendance entre le poids corporel et le volume de distribution ?

##### 3.4.1.2.1 Tests utilisés

L'intensité de la dépendance a été testée par des coefficients d'association différents par leur normalisation métrique :

- le test  $\chi^2$  d'indépendance ;
- l'odds ratio ;
- le test Q de Yule ;
- le coefficient de liaison statistique Z de Ducher [51].

Nous avons exploité uniquement les résultats obtenus avec le coefficient Z de Ducher. En effet, nous n'avons pas pu calculer toutes les mesures d'intensité de dépendance avec les autres tests. Le calcul n'était pas applicable pour toutes les cases du tableau de contingence.

Selon la figure 3.14 et le tableau 3.13, la liaison n'était pas continue sur l'ensemble de la population étudiée. Des zones de dépendance locale existent. Mais, elles sont de très faible intensité.

Dans notre étude, le coefficient  $Z$  avait pour moyenne  $0,000 \pm 0,007$  et pour maximum 0,038. Or, quelque soit l'effectif de la population, deux variables ont 100% de chances d'être dépendantes pour un seuil minimal  $Z = 0,1$ . La dépendance était donc incertaine dans les domaines où  $Z > 0$ .

#### 3.4.1.2.2 Comparaison des deux populations

Aucune différence significative entre la population avec une dépendance entre le poids et le volume de distribution et celle sans cette dépendance n'a été trouvée au niveau des variables physiologiques ou anthropométriques.

### 3.4.2 Relations discontinues

Dans leur étude sur le rôle des covariables en pharmacocinétique de population, Bourguignon et *al.* ont montré qu'une relation statistique entre une covariable et un paramètre peut exister dans la population générale, mais être absente dans certains sous-groupes de patients traités par de l'amikacine. Ces travaux concluaient à l'absence de relation linéaire évidente entre le volume de distribution et le poids corporel et la nécessité d'analyses complémentaires pour étudier les liaisons locales [6].

Mallet *et al.* ont proposé un modèle utilisant les covariables mesurées ( $z$ ) chez un patient pour affiner la probabilité de paramètres pharmacocinétiques ( $\Theta$ ), sans spécifier de modèle de régression entre  $z$  et  $\Theta$  [5].

#### 3.4.3 Intérêt du test $Z$ de Ducher

Le test  $Z$  est supérieur aux études de relation basée sur les propriétés de covariance [56] ou de corrélation croisée [57]. Il montre une association entre deux modalités de deux variables et pas une relation globale entre deux paramètres.

Ce test ne dépend pas de la taille de la population d'étude à l'inverse du test  $\chi^2$  d'indépendance et de l'odds ratio (absence de biais de significativité statistique).

La méthode  $Z$  est assez similaire aux coefficients basés sur la théorie statistique du  $\chi^2$  ( $\chi^2$  d'indépendance,  $V$  de Cramer ou  $Phi$  de Pearson). Ils sont calculés à partir d'un tableau de contingence. Ils mesurent aussi un degré d'indépendance entre 2 variables [58, 59].

Mais, par rapport à ces coefficients, le coefficient  $Z$  est normalisé entre -1 et 1. Il permet de quantifier la force de l'exclusion de la dépendance entre 2 événements A et B. Par exemple, Ducher et *al.* ont quantifié la force de la dépendance entre la clairance rénale de l'amikacine et l'âge [41].

Contrairement au test du  $\chi^2$ , le coefficient  $Z$  est asymétrique. Il n'indique pas que l'existence d'une dépendance. Il analyse aussi la direction de la dépendance entre 2 événements en calculant  $Z(A, B)$  et  $Z(B, A)$ .

Le coefficient de liaison statistique  $Z$  favorise la mise en évidence de dépendance sur des observations d'évènements statistiquement rares. L'utilisation de filtres de liaison permet de déterminer des zones de liaisons locales lors de l'analyse de données des deux variables. Ce test peut montrer des liaisons locales alors qu'aucune corrélation n'est démontrée dans le cas de régression.

### 3.4.4 Limites méthodologiques

Cette étude présente quelques limites méthodologiques qu'il convient de discuter.

#### 3.4.4.1 Patients

Même si les patients de l'étude sont des adultes, ils ne sont pas représentatifs de la population adulte. Les données proviennent de plusieurs centres. Elles sont probablement moins sensibles à un "effet centre" qu'une banque monocentrique. Mais, ce biais ne peut pas être totalement exclu.

Les données proviennent de patients hospitalisés. L'état pathologique des malades peut avoir un impact important sur la pharmacocinétique de l'amikacine. Nous n'avons pas inclus le contexte clinique dans les covariables car cette donnée n'était pas constamment disponible. Cette banque n'est pas représentative de la population adulte non hospitalisée.

Enfin, les données proviennent de patients réellement traités et d'informations relevées durant la thérapeutique. Elles ne peuvent pas être considérées comme parfaitement justes car des imprécisions sur les doses et les horaires sont vraisemblables.

Nous ne pouvons donc conclure avoir décrit l'ensemble de la population adulte.

#### 3.4.4.2 Régression linéaire

Nous aurions pu tester d'autres relations linéaires par exemple :

- entre le logarithme du poids corporel et le volume de distribution ;
- entre le logarithme du volume de distribution et le poids corporel ;
- entre le logarithme du poids corporel et le logarithme du volume de distribution.

Nous nous sommes limités à cette relation car :

- elle est la plus logique d'un point de vue physiologique ;
- elle est sous-entendue dans les RCP.

#### 3.4.4.3 Modélisation pharmaceutique

##### 3.4.4.3.1 Modèle choisi

Lors de l'étude de modélisation pharmacocinétique, nous n'avons pas comparé les différents modèles possibles. En effet, nous avons choisi le modèle bi-compartmental sans compartiment d'absorption au vu des résultats de la littérature [41, 54]. Mais, il n'est pas exclu que d'autres modèles soient également intéressants. Cependant, les paramètres d'ajustement du modèle *a posteriori* (biais et précision) étaient très satisfaisants.

#### 3.4.4.3.2 Courbe d'erreur

Il aurait été souhaitable de déterminer une courbe d'erreur pour chaque centre investigateur afin de tenir compte des variations d'appareillage et de techniques de mesure. Pour des raisons de simplicité, nous avons fait le choix de n'utiliser qu'une seule fonction polynôme pour décrire l'ensemble.

#### 3.4.4.3.3 Valeurs des paramètres extrêmes

Après modélisation, les points extrêmes ont été conservés. Les données sources étant inaccessibles, il n'était pas possible de faire la différence entre un jeu de paramètres extrêmes ou une erreur dans la saisie des données.

#### 3.4.4.3.4 Validation du modèle

Nous avons décidé *a posteriori* que la validation du modèle était inutile. Le but de notre étude n'était pas une application du modèle en routine. Il nous a servi à calculer les valeurs des paramètres pharmacocinétiques. Notre modèle était satisfaisant au vu des valeurs des paramètres d'ajustement du modèle *a posteriori*.

Les 296 patients de la population de validation aurait pu être utilisé pour l'étude de modélisation *a posteriori*. Nous avons décidé de ne pas les intégrer car les patients avaient été choisis aléatoirement. De plus, notre étude était suffisamment importante pour être significative.

#### 3.4.4.4 Mesure de l'indépendance

##### 3.4.4.4.1 Tests utilisés

D'autres tests de mesure de la force de l'association entre deux variables auraient pu être utilisés comme le test V de Cramer et le coefficient Phi de Pearson. Mais selon § 3.4.3, ils ne sont pas aussi efficaces que le test de liaison statistique Z. En effet, ils ne montrent pas l'existence de dépendances locales [51].

##### 3.4.4.4.2 Modalités des variables

Le découpage des variables en modalités influe sur le résultat. Il peut faire apparaître ou masquer des écart à l'indépendance. Il aurait été utile de tester d'autres découpages de variables (par exemple, en 5 ou en 15 classes).

### 3.4.5 Hypothèses et Perspectives

Actuellement, l'incorporation de relations entre les covariables et les paramètres pharmacocinétiques, qu'elles soient linéaires ou non linéaires, est faite le plus souvent en considérant l'ensemble des modalités observées de la covariable. Cette approche nous semble réductrice. En effet, elle occulte la possibilité qu'une relation entre une covariable ou un paramètre puisse exister ou ne pas exister dans certaines fourchettes de valeurs de cette covariable, ou bien selon les valeurs prises par une ou plusieurs autres variables.

L'utilisation d'une méthode de filtre de liaison, comme la méthode *Z*, a permis de montrer des dépendances ponctuelles entre les deux variables même si celles-ci sont incertaines.

En pratique, la forte hétérogénéité pharmacocinétique de la population adulte n'est que peu prise en compte dans les recommandations d'utilisation de l'amikacine. Pourtant, les travaux de Bourguignon et *al.* ont montré la prise seule du poids corporel pour calculer la dose d'amikacine à administrer est inapproprié pour 80% des patients [6].

Nous avons montré que la relation entre le volume de distribution et le poids corporel est loin d'être continue et linéaire. Cette information présente un intérêt important pour l'utilisation clinique de ce médicament, puisqu'elle pourrait conduire à proposer un autre mode de calcul de la posologie que celui basé sur le poids corporel des patients.

La prise en compte simultanée d'autres variables physiologiques semblerait intéressante. Une autre approche possible serait d'utiliser une analyse multivariée et de rechercher l'existence de relations entre le volume de distribution et une combinaison de covariables. L'amikacine ayant une mauvaise distribution dans les tissus adipeux, une solution ultérieure serait de tester la relation entre le poids idéal (calculé à partir d'une combinaison de covariables) et le volume de distribution. Une évaluation des conséquences thérapeutiques de ces modes de calcul de la posologie serait intéressante à entreprendre.





# Bibliographie

- [1] Sheiner L, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biop.* 1977 ;5(5) :445–79.
- [2] Sheiner L, Rosenberg B, Marathe VV. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Therap.* 1979 ;26(3) :294–305.
- [3] Mallet A, Trouvin JH. Notions de PK de population. In : Association des enseignants de pharmacologie des UFR de Pharmacie sous la direction du Pr G Houin, Pharmacocinétique. ellipses ed. Paris ; 1990. p. 127–44.
- [4] Bourguignon L, Goutelle S, Burdin-De-Saint-Martin J, Guillermet A, Ducher M, Jelliffe R, et al. Bases rationnelles de la modélisation en thérapeutique. 1st ed. Jacques André Editeur ; 2008.
- [5] Mallet A, Mentre F, Gilles J, Kelman AW, Thomson AH, Bryson SM, et al. Handling covariates in population pharmacokinetics with an application to gentamicin. *Biomed Meas Infor Contr.* 1988 ;2(3) :138–146.
- [6] Bourguignon L, Goutelle S, Gérard C, Guillermet A, Burdin-De-Saint-Martin J, Maire P, et al. Pharmacocinétique de l'amikacine chez l'adulte : une hétérogénéité qui remet en cause le calcul de la dose basé sur le poids. *Thérapie.* 2009 ;64(1) :47–53.
- [7] Ritschel WA. Handbook of Basics Pharmacokinetics. 3rd ed. Drug Intelligence Publications, Inc ; 1986.
- [8] Bourguignon L, Golfier L, Chatillon F, Bontemps H, Brantus J. Interaction entre l'acénocoumarol et la rifampicine : présentation d'un cas et des mécanismes pharmacocinétiques mis en jeu. *J Pharm Clin.* 2006 ;25(2) :105–9.
- [9] Levy G. What are narrow therapeutic index drugs ? *Clin Pharmacol Therap.* 1998 ;63 :501–5.
- [10] Hilmer SN. ADME-tox issues for the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008 ;4(10) :1321–31.
- [11] Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci.* 1999 ;88(1) :1–7.
- [12] Strolin-Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2005 ;1(3) :447–71.
- [13] Dawes M, Chowienczyk PJ. Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001 ;15(6) :819–26.
- [14] Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009 ;48(3) :143–57.
- [15] Belle DJ, Singh H. Genetic factors in drug metabolism. *Am Fam Physician.* 2008 ;77(11) :1553–60.

- [16] Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(8) :1065–74.
- [17] Lam YW, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(1) :30–57.
- [18] Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12) :1147–61.
- [19] Teorell T. Kinetics of distribution of substances administered to the body. *Arch Intern Pharmacodyn*. 1937;57 :205–40.
- [20] Jacomet Y. *Pharmacocinétique* Tome 1. Marketing ed., Ellipses, Paris ; 1989.
- [21] Evans W, Schentag J, Jusko W. *Applied Pharmacokinetics : Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3rd ed. Applied Therapeutics, Inc. ; 1992.
- [22] Occam G. *Quodlibeta* ; 1324.
- [23] Minto C, Schnider T. Expanding clinical applications of population pharmacodynamic modelling. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46 :321–33.
- [24] Jelliffe R, Schumitzky A, Bayard D, Milman M, Guilder MV, Wang X, et al. Model-based, goal-oriented, individualised drug therapy. Linkage of population modelling, new 'multiple model' dosage design, bayesian feedback and individualised target goals. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34 :57–77.
- [25] Jelliffe R, Maire P, Sattler F, Gomis P, Tahani B. Adaptative control of drug dosage regimens : basic foundations, relevant issues, and clinical examples. *Int J Biomed Comput*. 1994;34 :1–23.
- [26] Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters : II. Biexponential model and experimental pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biop*. 1981;9(5) :635–51.
- [27] Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modeling of individual pharmacokinetics for computer-aided drugs dosage. *Comput Biomed Res*. 1972;5 :441–59.
- [28] Bayes T. *An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. ; 1763.
- [29] Leeman TD. Incertitude et raisonnement bayésien en pharmacologie clinique. *Med et Hyg*. 1990;48 :1254–8.
- [30] Bayard D, Milman M, Schumitzky A. Design of Dosage Regimens : a Multiple Model Stochastic Control Approach. *Int J Comput*. 1994;36 :103–115.
- [31] Bayard D, R RJ, Schumitzky A, Milman M, Van-GuilderIn M. Precision Drug Dosage Regimens using Multiple Model Adaptative Control : Theory and Application to Simulated Vancomycin Therapy. In : *Selected Topics in Mathematical Physics*. Allied Publishers Ltd, Madras ; 1995. p. 407–426.
- [32] Bayard D, Jelliffe R. Presented at the 10th Annual International Conference on Health Sciences Simulations, San Diego ; 2000. .
- [33] AFSSAPS, Spilf, GPIIP. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine et amikacine. 2011 Mars ;p. 1–15.
- [34] Zaske D. Aminoglycosides, In *Therapeutics A, Applied Pharmacokinetics*. 3rd ed. ; 1992.
- [35] French M, Cerra F, Plaut M, Schentag J. Amikacin and gentamicin accumulation pharmacokinetics and nephrotoxicity in critically ill patients. *AAC*. 1981;19 :147–52.

- 
- [36] Zaske D, Strate R, Kohls P. Amikacin pharmacokinetics : wide interpatient variation in 98 patients. *J Clin Pharmacol.* 1991 ;31 :158–63.
  - [37] Plantier J, Forrey A, O'Neill M, Blair A, Christopher T, Cutler R. Pharmacokinetics of amikacin in patients with normal or impaired renal function : radioenzymatic acetylation assay. *J Infect Dis.* 1976 ;134 Suppl : S323-30.
  - [38] Rotschafer J, Crossley K, Zaske D, Russillo N, Strate R, Tofte R, et al. Clinical use of a one-compartment model for determining netilmicin pharmacokinetic parameters and dosage recommendations. *Ther Drug Monit.* 1983 ;5 :263–7.
  - [39] Bauer L, Blouin R, Griffen W, Record K, Bell R. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm.* 1980 ;37 :519–22.
  - [40] Bourguignon L, Goutelle S, Burdin-De-Saint-Martin J, Guillermet A, Bouniot P, Maire P, et al. Interindividual pharmacokinetic variability in long-term antibiotherapy. *MMI.* 2010 ;40 :38–41.
  - [41] Ducher M, Maire P, Cerutti C, Bourhis Y, Foltz F, Sorensen P, et al. Renal elimination of amikacin and the aging process. *Clin Pharmacokinet.* 2001 ;40 :947–53.
  - [42] Bleyzac N, Allard-Latour B, Laffont A, Mouret J, Jelliffe R, Maire P. Diurnal changes in the pharmacokinetic behavior of amikacin. *Ther Drug Monit.* 2000 ;22 :307–12.
  - [43] Du-Bois D, Du-Bois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916 ;17 :863–71.
  - [44] Jelliffe RW, Jelliffe SM. Estimation of creatinine clearance from changing serum-creatinine levels. *Lancet.* 1971 ;2 :710.
  - [45] Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol.* 2002 ;22 :320–4.
  - [46] Port RE. Non-parametric mixed effects modeling with NPAG : hematopoietic response to erythropoietin in children. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004 ;42 :185–6.
  - [47] Bustad A, Terziivanov D, Leary R, Port R, Schumitzky A, Jelliffe R. Parametric and nonparametric population methods : their comparative performance in analysing a clinical dataset and two Monte Carlo simulation studies. *Clin Pharmacokinet.* 2006 ;45 :365–83.
  - [48] Clardy DO. Population pharmacokinetics of ethanol in drinking drivers using breath measures. *Ther Drug Monit.* 2004 ;26 :391–400.
  - [49] Sheiner L, Beal S. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biop.* 1981 ;9 :503–12.
  - [50] Sheiner L, Beal S. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis-Menten model : routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biop.* 1980 ;8(6) :553–71.
  - [51] Ducher M, Cerutti C, Gustin MP, Paultre CZ. Statistical relationships between systolic blood pressure and heart rate and their functional significance in conscious rats. *Med Biol Eng Comput.* 1994 ;32 :649–55.
  - [52] Ducher M, Fauvel JP, Maurin M, Laville M, Maire P, Paultre CZ, et al. Sodium intake and blood pressure in healthy individuals. *J Hypertens.* 2003 ;21 :289–94.
  - [53] Ducher M, Cerutti C, Marquand A, Mounier-Vehier C, Hanon O, Girerd X, et al. How to limit screening of patients for atheromatous renal artery stenosis in two-drug resistant hypertension ? *J Nephrol.* 2005 ;18(2) :161–5.

- [54] Jelliffe RW. The USC\*PACK PC programs for population pharmacokinetic modelling of large kinetic/dynamic systems, and adaptative control of drug dosage regimens. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*. 1991 ;p. 922–44.
- [55] Rougier F, Claude D, Maurin M, Sedoglavic A, Ducher M, Corvaisier S, et al. Aminoglycoside Nephrotoxicity : Modeling, Simulation and Control. *AAC*. 2003 ;47(3) :1010–16.
- [56] Anderson DE, Yingling JE, Sagawa K. Minute-to-minute covariations in cardiovascular activity of conscious dogs. *Am J Physiol*. 1979 ;236(Heart Circ. Physiol. 5) :434–9.
- [57] Baselli G, Cerutti S, Meneghini MLC, Pagani M, Rimoldi O. Causal relationships between heart rate and arterial blood pressure variability signals. *Med Biol Eng Comput*. 1988 ;26 :374–8.
- [58] Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW. Discrete multivariate analysis – theorie and practice. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, USA ; 1976.
- [59] Wonnacott TH, Wonnacott RJ. Statistics for business and economics. 3rd ed. J Wiley and Sons ; 1984.

# A

## Distribution des paramètres pharmacocinétiques pour chaque sous groupe

Les distributions sont résumées par leur moyenne, leur écart type, leur médiane, leur valeur minimale et maximale.

TABLEAU A.1 – Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 1.

	Moyenne	Écart-type	Médiane	[Minimum -Maximum]
$K_i$ ( $h^{-1}$ )	0,034	0,031	0,026	[0-0,132]
$K_s$ ( $min.mL^{-1}.h^{-1}$ )	0,002	0,001	0,003	[0-0,005]
$K_{12}$ ( $h^{-1}$ )	0,085	0,036	0,076	[0-0,15]
$K_{21}$ ( $h^{-1}$ )	0,205	0,206	0,144	[0,005-0,798]
$V_d$ (L)	20,16	6,34	19,18	[6,19-39,65]

TABLEAU A.2 – Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 2.

	Moyenne	Écart-type	Médiane	[Minimum -Maximum]
$K_i$ ( $h^{-1}$ )	0,081	0,042	0,0825	[0-0,15]
$K_s$ ( $min.mL^{-1}.h^{-1}$ )	0,204	0,135	0,194	[0-0,599]
$K_{12}$ ( $h^{-1}$ )	0,081	0,042	0,0825	[0-0,15]
$K_{21}$ ( $h^{-1}$ )	0,204	0,135	0,194	[0-0,599]
$V_d$ (L)	18,87	7,43	18,10	[7,38-78,49]

TABLEAU A.3 – Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 3.

	Moyenne	Écart-type	Médiane	[Minimum -Maximum]
$K_i$ ( $h^{-1}$ )	0,042	0,031	0,039	[0-0,15]
$K_s$ ( $\text{min.mL}^{-1} \cdot h^{-1}$ )	0,002	0,001	0,002	[0-0,006]
$K_{12}$ ( $h^{-1}$ )	0,092	0,037	0,090	[0-0,15]
$K_{21}$ ( $h^{-1}$ )	0,226	0,213	0,173	[0-0,78]
$V_d$ (L)	20,28	6,49	18,82	[8,60-49,35]

TABLEAU A.4 – Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 4.

	Moyenne	Écart-type	Médiane	[Minimum -Maximum]
$K_i$ ( $h^{-1}$ )	0,060	0,043	0,064	[0-0,15]
$K_s$ ( $\text{min.mL}^{-1} \cdot h^{-1}$ )	0,002	0,001	0,002	[0-0,009]
$K_{12}$ ( $h^{-1}$ )	0,094	0,041	0,095	[0-0,15]
$K_{21}$ ( $h^{-1}$ )	0,167	0,146	0,121	[0-0,6]
$V_d$ (L)	19,53	7,02	17,19	[3,55-44,44]

TABLEAU A.5 – Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 5.

	Moyenne	Écart-type	Médiane	[Minimum -Maximum]
$K_i$ ( $h^{-1}$ )	0,039	0,028	0,038	[0-0,1]
$K_s$ ( $\text{min.mL}^{-1} \cdot h^{-1}$ )	0,0026	0,0017	0,002	[0-0,015]
$K_{12}$ ( $h^{-1}$ )	0,0977	0,0429	0,103	[0-0,15]
$K_{21}$ ( $h^{-1}$ )	0,257	0,164	0,261	[0-0,6]
$V_d$ (L)	19,49	7,24	18,38	[6,18-45,37]

TABLEAU A.6 – Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 6.

	Moyenne	Écart-type	Médiane	[Minimum -Maximum]
$K_i$ ( $h^{-1}$ )	0,047	0,039	0,037	[0-0,15]
$K_s$ ( $\text{min.mL}^{-1} \cdot h^{-1}$ )	0,003	0,003	0,002	[0-0,025]
$K_{12}$ ( $h^{-1}$ )	0,108	0,054	0,106	[0-0,2]
$K_{21}$ ( $h^{-1}$ )	0,261	0,174	0,228	[0,005-0,6]
$V_d$ (L)	19,81	7,27	18,68	[3,78-60,62]

TABLEAU A.7 – Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 7.

	Moyenne	Écart-type	Médiane	[Minimum -Maximum]
$K_i$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,046	0,036	0,047	[0-0,1]
$K_s$ ( $\text{min.mL}^{-1}.\text{h}^{-1}$ )	0,003	0,002	0,002	[0-0,016]
$K_{12}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,105	0,061	0,091	[0-0,2]
$K_{21}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,217	0,173	0,182	[0,06-0,6]
$V_d$ (L)	19,75	6,95	18,68	[8,99-45,831]

TABLEAU A.8 – Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 8.

	Moyenne	Écart-type	Médiane	[Minimum -Maximum]
$K_i$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,031	0,034	0,023	[0-0,15]
$K_s$ ( $\text{min.mL}^{-1}.\text{h}^{-1}$ )	0,003	0,002	0,002	[0-0,02]
$K_{12}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,093	0,044	0,1	[0,001-0,15]
$K_{21}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,148	0,159	0,073	[0,003-0,579]
$V_d$ (L)	19,22	5,49	18,91	[7,33-40,14]

TABLEAU A.9 – Principaux moments statistiques des distributions des paramètres du modèle obtenu pour le sous groupe 9.

	Moyenne	Écart-type	Médiane	[Minimum -Maximum]
$K_i$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,032	0,032	0,023	[0-0,15]
$K_s$ ( $\text{min.mL}^{-1}.\text{h}^{-1}$ )	0,006	0,02	0,003	[0-0,138]
$K_{12}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,100	0,04	0,102	[0 -0,15]
$K_{21}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,166	0,14	0,129	[0,001-0,575]
$V_d$ (L)	19,10	7,89	18,17	[1,56-53,12]





## B

### Distributions graphiques des paramètres pharmacocinétiques pour le sous groupe 1

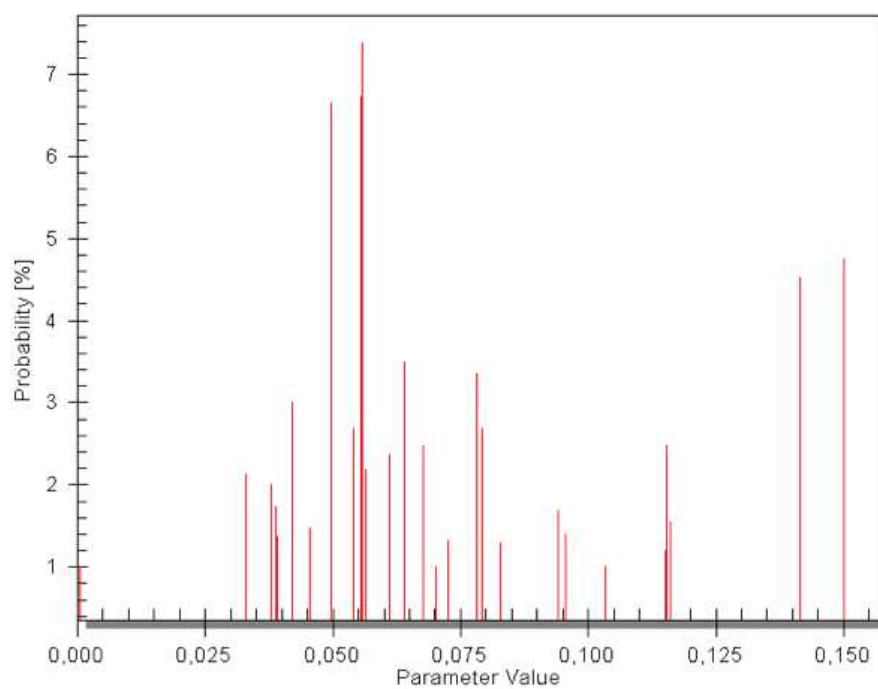


FIGURE B.1 – Coefficient de transfert  $K_{12}$ .

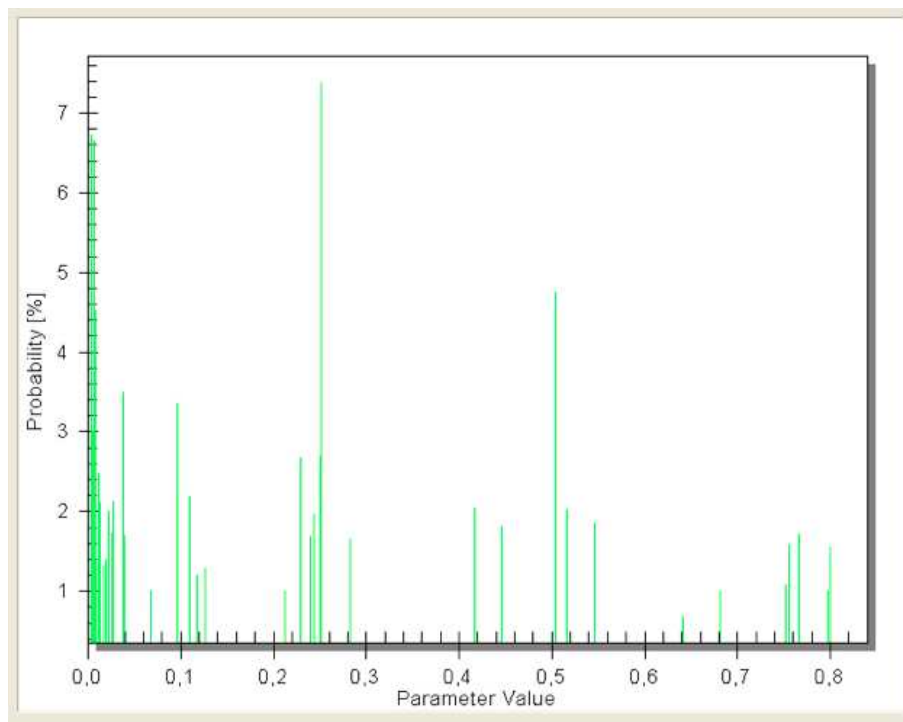


FIGURE B.2 – Coefficient de transfert  $K_{21}$ .

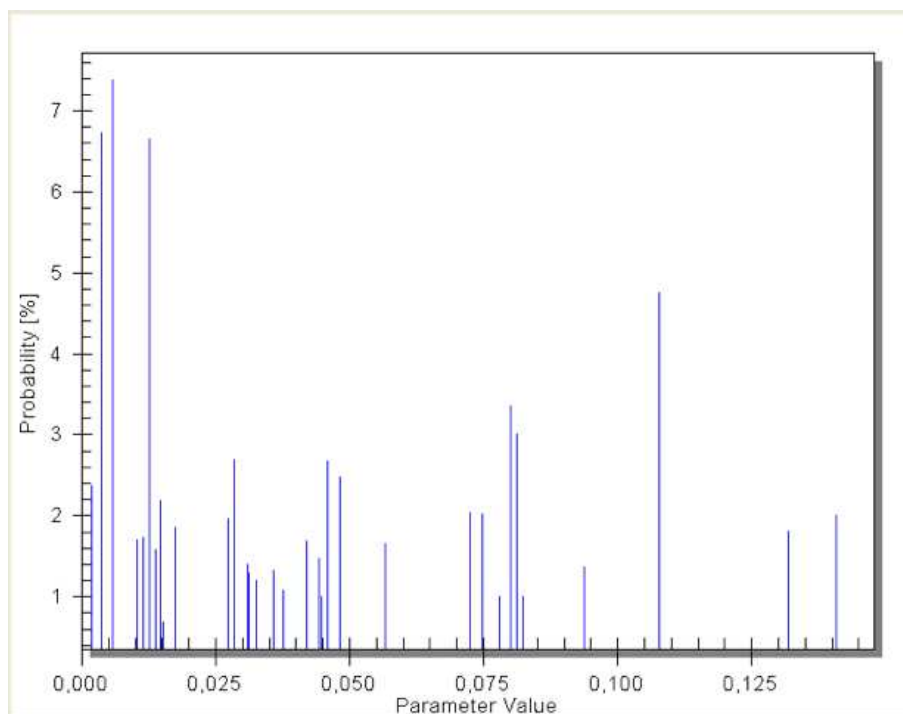


FIGURE B.3 – Constante d'élimination non rénale  $K_i$ .

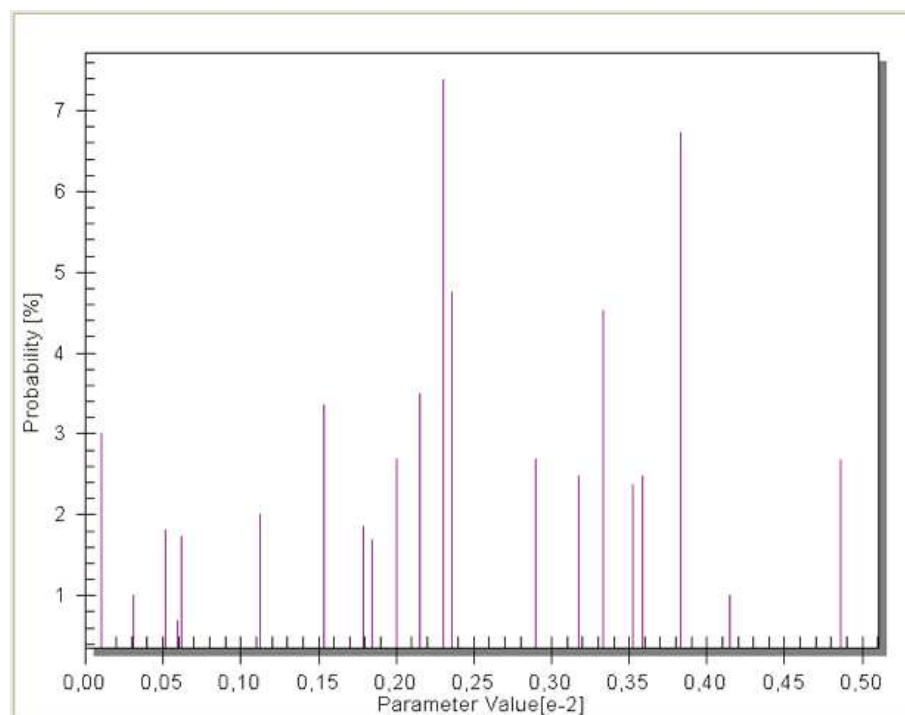


FIGURE B.4 – Constante d'élimination rénale  $K_s$ .

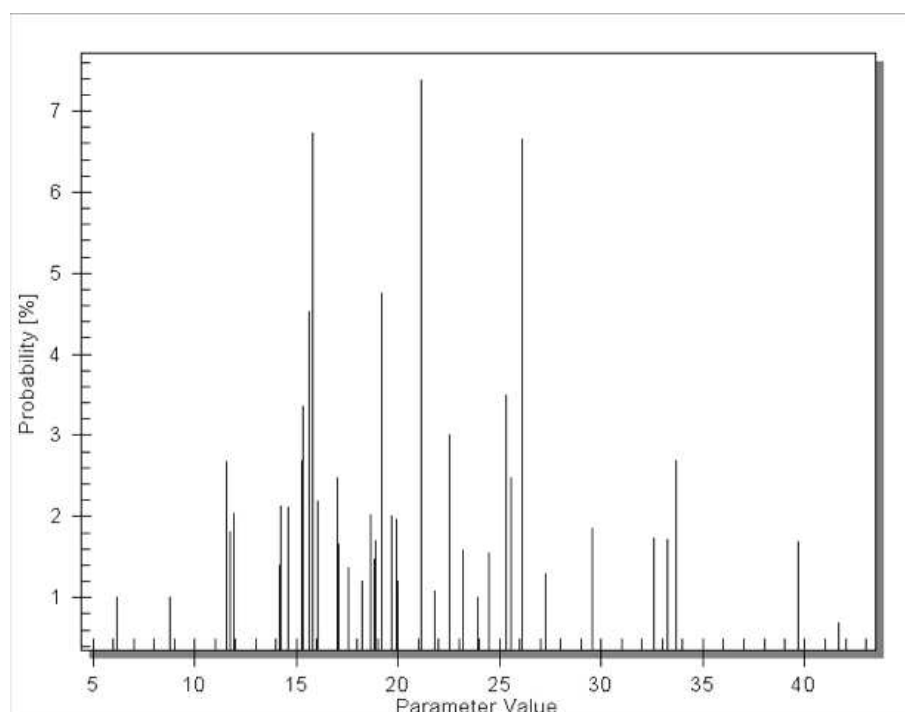


FIGURE B.5 – Volume de distribution  $V_d$ .



C

Paramètres pharmacocinétiques  
individuels et covariables des patients  
du sous groupe 1

Annexe C. Paramètres pharmacocinétiques individuels et covariables des patients du sous groupe 1

Numéro de patient	Âge	Taille	Poids corporel	IMC	Clairance à la créatinine	Ki	Ks	K12	K21	Volume de distribution
1	40	1,82	74	22	95	0,025	0,004	0,074	0,046	26,67
2	87	1,65	71	26	51	0,121	0,001	0,071	0,167	19,373
3	48	1,60	70	27	32	0,038	0	0,15	0,751	21,824
4	75	1,60	62	24	57	0,034	0,003	0,149	0,026	19,84
5	81	1,55	50	21	76	0,064	0,003	0,102	0,219	17,817
6	85	1,60	62	24	50	0,003	0,004	0,057	0,005	15,819
7	90	1,80	66	20	22	0,028	0,002	0,079	0,25	33,696
8	76	1,65	93	34	50	0,079	0,002	0,078	0,097	15,333
9	73	1,68	68	24	47	0	0,003	0,14	0,008	15,626
10	93	1,60	50	20	52	0,007	0,003	0,057	0,038	15,416
11	87	1,60	50	20	45	0	0,003	0,067	0,012	16,942
12	81	1,65	46	17	69	0,031	0,002	0,071	0,146	19,247
13	85	1,60	39	15	30	0,036	0,004	0,109	0,2	13,831
14	77	1,60	60	23	33	0,014	0,002	0,079	0,27	20,909
15	68	1,62	37	14	64	0,107	0,001	0,123	0,321	12,372
16	87	1,70	75	26	41	0,028	0,004	0,079	0,021	25,839
17	66	1,60	55	21	83	0,026	0,002	0,068	0,227	20,945
18	60	1,75	75	24	53	0,019	0,004	0,064	0,014	25,804
19	79	1,60	61	24	58	0,003	0,004	0,057	0,005	15,805
20	84	1,60	50	20	34	0,082	0,001	0,07	0,068	8,759
21	39	1,79	60	19	143	0,025	0,003	0,071	0,154	28,864
22	78	1,65	62	23	66	0,108	0,002	0,15	0,504	19,18
23	98	1,50	55	24	52	0,005	0,002	0,057	0,308	26,708
24	62	1,61	45	17	72	0,079	0	0,044	0,009	22,575
25	86	1,55	50	21	57	0,011	0,001	0,039	0,026	32,557
26	64	1,67	85	30	14	0,03	0,003	0,067	0,038	15,721
27	78	1,60	55	21	77	0,048	0,005	0,15	0,246	11,574
28	89	1,44	38	18	37	0,078	0	0,15	0,681	11,585
29	72	1,66	59	21	81	0,002	0,002	0,058	0,101	25,821
30	78	1,60	55	21	77	0,048	0,005	0,15	0,246	11,574
31	75	1,60	63	25	45	0,057	0,005	0,15	0,283	17,069
33	54	1,66	50	18	89	0,014	0,002	0,057	0,38	26,676
34	86	1,50	53	24	22	0,044	0	0,054	0,795	19,049
35	79	1,50	35	16	55	0,072	0,002	0,076	0,09	15,318
36	62	1,78	66	21	64	0,029	0,003	0,077	0,114	30,604
37	71	1,54	60	25	31	0,03	0,001	0,089	0,458	18,739
38	79	1,55	64	26	40	0,035	0,003	0,07	0,064	15,248
39	86	1,65	72	26	35	0,087	0,002	0,13	0,425	18,817
40	65	1,55	48	20	50	0,026	0,003	0,09	0,127	18,214
41	75	1,70	62	21	68	0,005	0,002	0,058	0,267	21,219
42	82	1,60	39	15	31	0	0,003	0,054	0,013	14,576
43	60	1,60	72	28	29	0,013	0	0,001	0,798	23,891
44	86	1,49	48	22	51	0,02	0,002	0,07	0,346	32,213
45	86	1,60	63	25	63	0	0,003	0,054	0,005	15,188
46	87	1,60	54	21	13	0,006	0,002	0,056	0,251	21,119
47	76	1,80	70	22	38	0,017	0,001	0,079	0,289	28,001
48	91	1,65	65	24	58	0,02	0,002	0,075	0,136	18,619
49	57	1,65	52	19	98	0,022	0,004	0,066	0,07	26,801
51	52	1,60	103	40	64	0,061	0,002	0,111	0,279	19,685
52	85	1,70	59	20	60	0,003	0,004	0,06	0,012	15,843
53	82	1,60	53	21	58	0	0,003	0,141	0,008	15,624
54	57	1,60	51	20	69	0,021	0,004	0,068	0,023	25,69
55	65	1,80	75	23	92	0,028	0,003	0,077	0,127	28,497
56	40	1,65	69	25	102	0,132	0,001	0,15	0,446	11,748
58	81	1,70	90	31	58	0	0,002	0	0,761	33,15
59	67	1,70	85	29	60	0,068	0,003	0,112	0,229	17,78
60	88	1,65	58	21	40	0,107	0,002	0,149	0,5	19,17
61	84	1,60	68	27	60	0,08	0	0,043	0,014	22,508
62	87	1,68	73	26	37	0,006	0,002	0,059	0,263	21,157
63	87	1,60	50	19	30	0,045	0,004	0,103	0,213	6,188
64	71	1,64	67	25	67	0,033	0,003	0,07	0,018	11,924

Numéro de patient	Âge	Taille	Poids corporel	IMC	Clairance à la créatinine	Ki	Ks	K12	K21	Volume de distribution
65	60	1,75	75	24	85	0,002	0,002	0,076	0,144	24,999
66	51	1,60	84	33	39	0,029	0,001	0,082	0,139	27,579
67	69	1,80	75	23	91	0,042	0,002	0,094	0,24	39,652
68	88	1,50	49	22	29	0,04	0,002	0,081	0,077	15,347
69	60	1,73	71	24	97	0,026	0,003	0,071	0,217	27,789
70	90	1,45	47	22	31	0,006	0,003	0,043	0,042	14,229
71	25	1,65	50	18	132	0,02	0,003	0,058	0,145	27,92
72	81	1,63	57	21	24	0,064	0,003	0,091	0,194	22,609
73	80	1,53	45	19	61	0,025	0,003	0,092	0,02	14,569
74	78	1,60	68	27	34	0,021	0,003	0,078	0,038	15,741
75	81	1,70	84	29	54	0,034	0,002	0,087	0,28	22,752
76	86	1,60	68	27	36	0,017	0,002	0,143	0,688	23,139
77	86	1,68	84	30	61	0,006	0,002	0,057	0,25	21,061
78	81	1,64	38	14	62	0,024	0,003	0,062	0,035	14,265
79	82	1,54	80	34	52	0,003	0,004	0,057	0,005	15,758
80	85	1,60	43	17	39	0,072	0,005	0,15	0,413	11,896
81	86	1,70	52	18	54	0,012	0,001	0,109	0,454	36,446
82	35	1,73	55	18	143	0,021	0,003	0,08	0,128	17,216
83	73	1,48	54	25	65	0,029	0,004	0,102	0,148	14,136
84	86	1,70	53	18	51	0,094	0	0,115	0,117	18,206
85	85	1,50	53	24	43	0,004	0,004	0,055	0,005	15,815
86	27	1,69	61	21	97	0,019	0,004	0,096	0,101	14,646
87	46	1,58	42	17	69	0,023	0,004	0,069	0,022	26,258
88	79	1,65	63	23	28	0,022	0,003	0,059	0,107	15,944
89	69	1,65	86	32	102	0,042	0,003	0,113	0,226	23,352
90	74	1,60	50	20	58	0,053	0,001	0,054	0,117	22,021
91	88	1,75	62	20	19	0,009	0,002	0,14	0,038	19,238
92	89	1,70	55	19	36	0,017	0,002	0	0,547	29,593
93	82	1,55	49	20	29	0,001	0,003	0,036	0,026	14,191
94	70	1,72	73	25	54	0,108	0,002	0,15	0,503	19,175
95	90	1,60	48	19	29	0,028	0,002	0,15	0,245	19,896
96	94	1,55	65	27	37	0,021	0,003	0,072	0,041	15,112
97	75	1,57	48	19	39	0,005	0,004	0,061	0,014	15,867
98	75	1,75	78	25	53	0,002	0,002	0,116	0,76	24,172
99	71	1,63	60	23	46	0,026	0,002	0,095	0,193	19,466
100	93	1,55	57	24	20	0,03	0,003	0,129	0,11	16,798





## D

# Résumé de la communication affichée : 31ème RICAI - 1 et 2 décembre 2011

### **L'intégration du poids corporel est-elle suffisante pour diminuer la variabilité pharmacocinétique lors de la prescription d'amikacine ?**

L RUGHOO, M DUCHER, P MAIRE, L BOURGUIGNON

L'utilisation de l'amikacine est délicate en raison de sa toxicité et de sa variabilité pharmacocinétique. En modélisation pharmacocinétique, il est habituel d'établir qu'il existe une relation linéaire entre le volume de distribution ou Vd (paramètre pharmacocinétique) et le poids corporel ou PC pour diminuer cette variabilité. Des travaux récents ont montré que l'incorporation de cette relation linéaire peut être néfaste contrairement à ce que les mentions du résumé caractéristique produit laissent entendre.

L'objectif de cette étude était d'étudier la relation entre ces deux variables par des méthodes statistiques.

À partir d'une cohorte multicentrique de 872 patients traités pour sepsis par amikacine, les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés par modélisation. La linéarité a été testée entre Vd et PC. Puis, le test de liaison statistique Z de Ducher a été utilisé pour rechercher l'existence de liaisons ponctuelles entre Vd et PC.

Le poids moyen de notre population était  $63 \pm 16$  kg (34-162kg). La relation entre Vd et PC n'était pas linéaire pour l'ensemble de la population. Il existait des liaisons ponctuelles mais de faible intensité entre ces 2 variables. Deux populations ont été identifiées (une avec une liaison entre Vd et PC et une sans relation entre Vd et PC). Le test de Mann-Whitney avec la correction de Bonferroni n'a montré aucune différence significative entre les données physiologiques de ces deux populations.

Cette étude confirme que la prescription de l'amikacine en fonction du poids corporel est très réductrice. Une autre approche serait d'utiliser une analyse multivariée et de rechercher l'existence de relations entre un paramètre pharmacocinétique et une combinaison de variables physiologiques. L'amikacine ayant une mauvaise distribution dans les tissus adipeux, une solution serait de tester la relation entre le volume de distribution et le poids idéal (calculé à partir d'une combinaison de variables physiologiques) ou la masse maigre.








FACULTÉ DE PHARMACIE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Vendredi 13 avril 2012

<p><b>DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par Lakshmi RUGHOO</p> <p><u>Sujet :</u> Étude de la relation entre le volume de distribution et le poids corporel chez les patients traités par amikacine</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : Philippe MAINCENT, Professeur des Universités Directeurs : Laurent BOURGUIGNON, Pharmacien Pascal MAIRE, Pharmacien Juges : Geneviève UBEAUD-SEQUIER, PU-PH Béatrice DEMORE, MCU-PH</p>	<p>Vu, Nancy, le 7 Mars 2012</p> <p>Le Président du Jury Les Directeurs de Thèse</p> <p> Hospices Civils de Lyon Pharmacien des Hôpitaux Docteur MAIRE R. N° 61337 H.B. BOURGUIGNON L.</p> <p>UNIVERSITÉ DE LORRAINE Faculté de Pharmacie EA 3452 CITHÉFOR BP 80403 - 5 rue Albert Lebrun F-54001 NANCY CEDEX Le Directeur, Pr Ph. MAINCENT</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 19 MARS 2012</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p> Francine PAULUS</p>	<p>Vu, Nancy, le 30.03.2012</p> <p>L'Administrateur Provisoire de l'UDL,</p> <p> Jean-Pierre FINANCE</p> <p>N° d'enregistrement : 3929</p>



N° d'identification :

**TITRE**

**ÉTUDE DE LA RELATION ENTRE LE VOLUME DE DISTRIBUTION ET LE POIDS CORPOREL CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS PAR AMIKACINE**

Thèse soutenue le 13 AVRIL 2012

Par Lakshmi RUGHOO

**RÉSUMÉ :**

L'objectif de cette étude était de déterminer la nature de la relation entre le volume de distribution et le poids corporel sur une base de données de 872 patients traités par amikacine.

Après estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels par modélisation pharmacocinétique, une relation de dépendance entre le volume de distribution et le poids corporel a été recherchée par différents outils statistiques.

Les résultats montrent que ces deux variables n'étaient pas corrélées linéairement. De plus, leur liaison n'était pas continue sur l'ensemble des patients étudiés. Elle était de très faible intensité dans les domaines de dépendance ponctuelle. Deux populations ont été identifiées (une avec une liaison entre le volume de distribution et le poids corporel et une sans liaison). Le test de Mann-Whitney avec la correction de Bonferroni a mis en évidence que seuls le volume de distribution et le poids corporel sont significativement différents entre ces deux populations.

Nous avons montré que la liaison entre le volume de distribution et le poids corporel est loin d'être continue et linéaire. Cette étude confirme que la prescription de l'amikacine en fonction du poids corporel est très réductrice. Cette information présente un intérêt important pour l'utilisation clinique de ce médicament, puisqu'elle pourrait conduire à proposer un autre mode de calcul de la posologie que celui basé sur le poids corporel des patients.

**MOTS CLÉS :**

**Pharmacocinétique de population, relation de dépendance, volume de distribution, poids corporel, amikacine**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pascal MAIRE Laurent BOURGUIGNON		Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>
<b><u>Thèmes</u></b>	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle