

# **Pharmacocinétique de population**

**2022-2023**

# Introduction

- Objectifs thérapeutiques → STP ?
- maximum efficacité du traitement
- minimum de toxicité
- Problème: variabilité PK des médicaments
- Solution: individualiser les posologies
  - ↓
  - paramètres PK individuels
  - ↓
  - Pharmacocinétique de population

- Définir les paramètres de la population
  - Paramètres PK moyens
  - Variabilité interindividuelle des paramètres PK
  - Variabilité résiduelle (écart au modèle...)
  - Facteurs influençant paramètres PK
- Définir les paramètres PK individuels

Paramètres de la population + mesure(s) de la concentration plasmatique/sanguine du médicament chez le patient traité

↓

Paramètres PK individuels, calcul des AUC

↓

Adaptation de la posologie

# 1 ) Estimation des paramètres de la population

2-1) définition de la population

2-2) méthodes

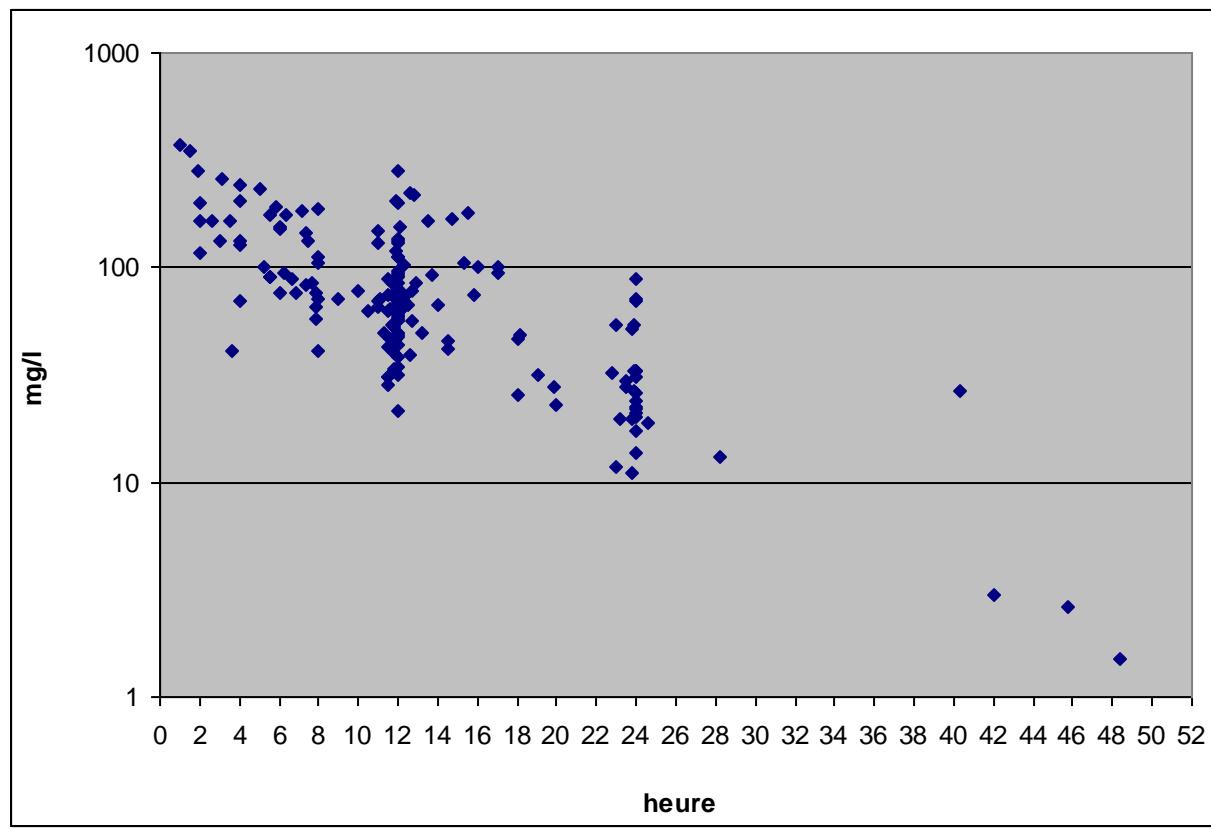
# 2) Evaluation des paramètres PK individuels

# 3) Conclusion

# 1) Estimation des paramètres de la population

## 1-1) Définition de la population

- **Patients** traités par le médicament étudié  
≠ études PK classiques
    - Quelque soit le protocole thérapeutique  
≠ études PK classiques
    - Prélèvements :
      - 1 à n prélèvements par patients
      - $\Delta t$  différents
      - paramètres physiologiques individuels (poids, Cl crét...) au moment du prélèvement
      - >> 30 sujets
- ⇒ exclusion des sujets ↓ (éthique: enfants)



Intérêt du suivi thérapeutique des concentrations plasmatiques de ceftriaxone administrée à posologie élevée dans le traitement des infections neuro-méningées, en cours

N = 171 prélèvements , 67 patients , 1 à 4 prélèvements / patient

1 X / jour ou 2 X / jour

4 g à 12 g / 24 H

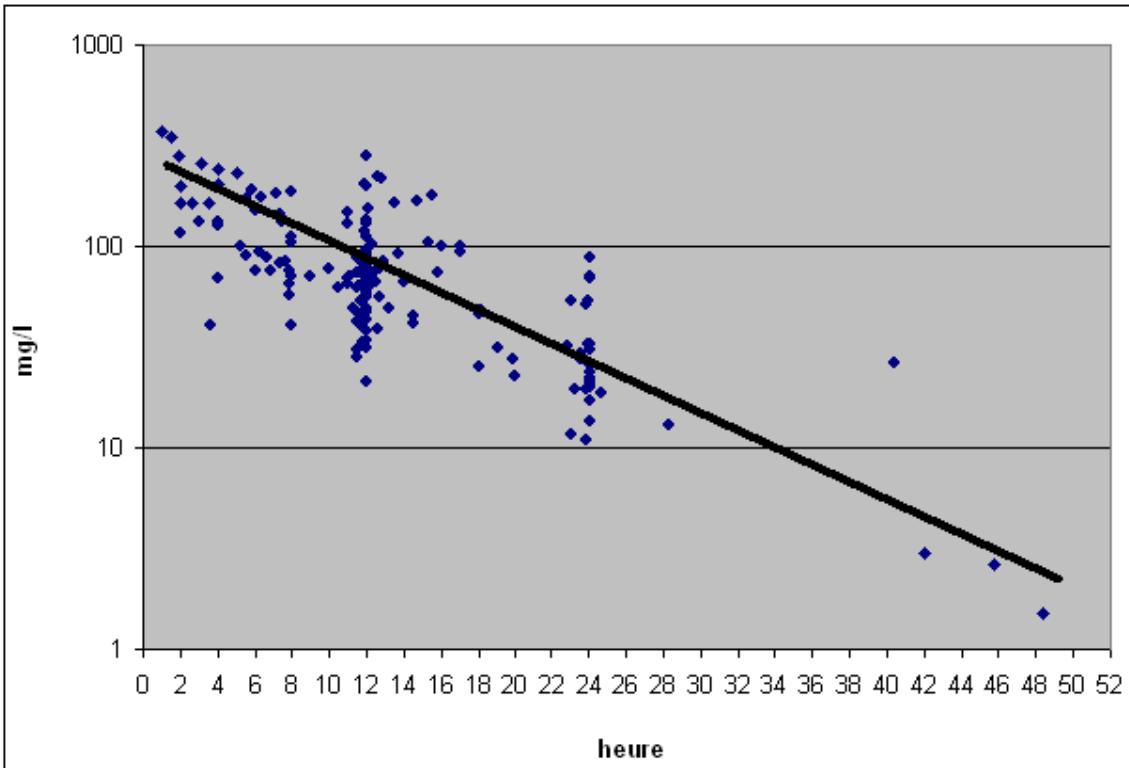
Objectif : 200 patients sur 2 ans → multicentrique (Nantes, Rennes, Tours , Saint Nazaire, La Roche sur Yon, Poitiers, Angers)

## 2-2) Méthodes

### 2-2-1 : Méthode du pool de données

*Principe:*

- Grouper toutes mesures de tous les patients
- Analyser ce pool comme 1 sujet



☺:

- simple

- peu de données par sujet

☹:

- ne différencie pas la variabilité interindividuelle



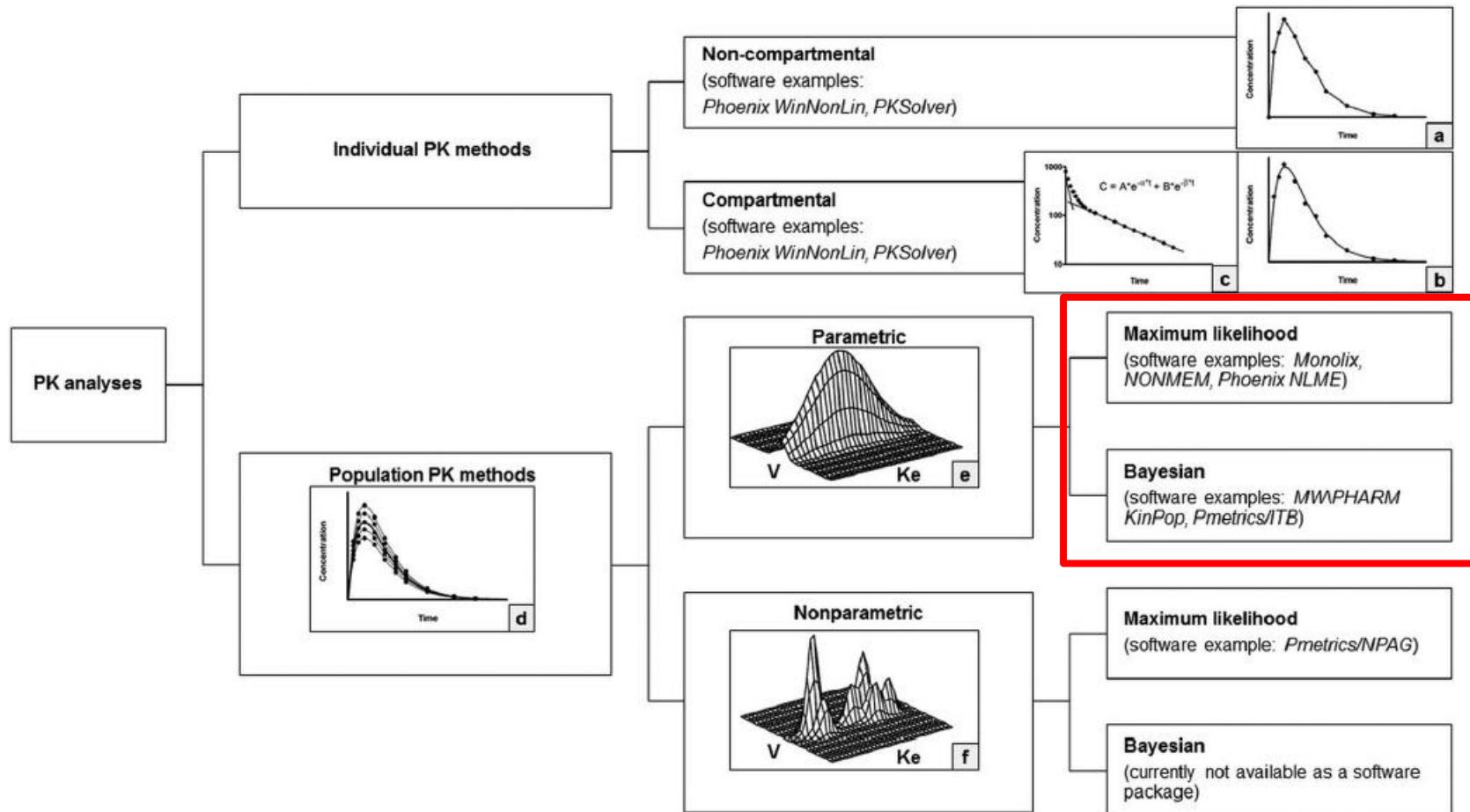
possible si peu de variabilité interindividuelle



très rare

## 2-2-2 Méthodes à effets mélangés : + + + +

- peu de données par sujet
  - Beaucoup de sujets
- 
- *Méthode paramétrique:*  
**NONMEM** (= non linear mixed effect model)  
⇒ Référence
  - *Méthodes non paramétriques*  
Pmetrics...



# Principe - NONMEM

« non linear mixed effect model »



modélisation des effets mixtes : effets  
« fixes » et effets « aléatoires »



2 catégories de paramètres estimés

- Paramètres des effets «fixes » (« fixed model »):

= paramètres du modèle pharmacocinétique

Ex : IV, 1 compartiment : **Vd, Cl**

$$C(t) = D/Vd \times e^{-Cl/Vd \times t}$$

+ relations entre paramètres pharmacocinétiques et covariables (poids, âge...)

Ex :  $Vd = \theta_1 \times \text{poids} + \theta_2 \dots$

⇒ Ex : estimations de **Vd, Cl,  $\theta_1$ ,  $\theta_2$**

- Paramètres des effets «aléatoires» («random model»):
- Décrit les variabilités :
- *Variabilité interindividuelle des paramètres PK*

$$\text{Ex : } Vd_i = Vd_{\text{pop}} + \eta$$

$\eta$  = « eta » = erreur liée à la variabilité interindividuelle

- *Variabilité résiduelle portant sur  $C(t)$*

$$C(t) \text{ observée} = C(t) \text{ prédicta} + \boldsymbol{\varepsilon}$$

$\boldsymbol{\varepsilon}$  = « epsilon » = erreur résiduelle liée aux erreurs de mesure, écart au modèle

$\Rightarrow$  estimations de  $\eta$  ,  $\boldsymbol{\varepsilon}$

- Estimation des paramètres «fixes » et « aléatoires »:

= minimisation de la **fonction objective**

La fonction objective est une fonction explicite de tous les paramètres incluant:

- paramètres « fixes »: **Vd, Cl,  $\theta_1 \theta_2$ ...**
- paramètres « aléatoires » :  $\eta$  ,  $\varepsilon$



**Estimation paramètres**

# Comment - NONMEM

- 1) Saisir le pool de données [ $t$  ,  $C(t)$ , covariables] pour chaque individu
- 2) Choix du modèle PK ( po, IV, 1 cpt, 2 cpt...)
- 3) Choix du modèle d'erreur

- Modèle d'erreur homoscédastique

$$Vd_i = Vd_{pop} + \eta$$

$$C(t)_{\text{observée}} = C(t)_{\text{prédite}} + \epsilon$$

- Modèle d'erreur proportionnelle

$$Vd_i = Vd_{pop} \times (1 + \eta)$$

$$C(t)_{\text{observée}} = C(t)_{\text{prédite}} \times (1 + \epsilon)$$

...

4) Estimation du **modèle de base** sans prise en compte des covariables



Meilleur modèle = amélioration de l'adéquation entre C observée et C prédite



Adéquation évaluée par :

- $\downarrow$  Fonction objective :  
 $\downarrow$  4 points : significatif (  $p < 0.05$  - test Chi 2)

- $\downarrow$  variabilité résiduelle

- $\downarrow$  biais – précision:

$$\text{Biais} = \frac{1}{n} \sum (\text{Cobs} - \text{Cpred})$$

$$\text{Précision} = \left( \frac{1}{n} \sum (\text{Cobs} - \text{Cpred})^2 \right)^{1/2}$$

- Eléments graphiques:

$$(\text{Cobs} - \text{Cpred}) / \text{Cpred} = f(\text{Cpred})$$

$$\text{Cpred} = f(\text{Cobs})$$

5) Test de l'effet des covariables sur chaque paramètre PK : amélioration du modèle de base avec 1 covariable dans le modèle de base ?

Ex :  $Cl = \theta_1 \times Cl_{\text{creat}} + \theta_2 \Rightarrow p < 0.05$

Ex :  $Cl = \theta_1 / \text{âge} + \theta_2 \Rightarrow p < 0.05$

6) Modèle « intermédiaire » avec toutes les covariables « significatives »

Ex :  $Cl = (\theta_1 \times Cl_{\text{creat}}) + (\theta_2 / \text{âge}) + \theta_3$

## 7) Retrait des covariables 1 par 1 du modèle intermédiaire:

âge et Cl créat = même type d'information  
(corrélation âge et Cl Créat vérifiée dans notre population)

Ex: retrait âge, on garde Cl créat  
⇒ ↑ fonction objective de 1 point

Ex: retrait Cl créat , on garde âge  
⇒ ↑ fonction objective de 11 points



covariable gardée dans le modèle = Cl créat  
( plus « significative »)

## 8) Modèle final :

Garder covariables avec signification clinique

Ex: Cl ( $L/h$ ) = 60/âge(an) +  $10^{-9}$  (sexe: 0 ou 1) + 5

⇒Sexe : pas de signification clinique

⇒Âge : signification clinique

## 9) Validation du modèle final :

- Validation externe (2<sup>ème</sup> base de données)
- Simulations (Visual Predictive Check)

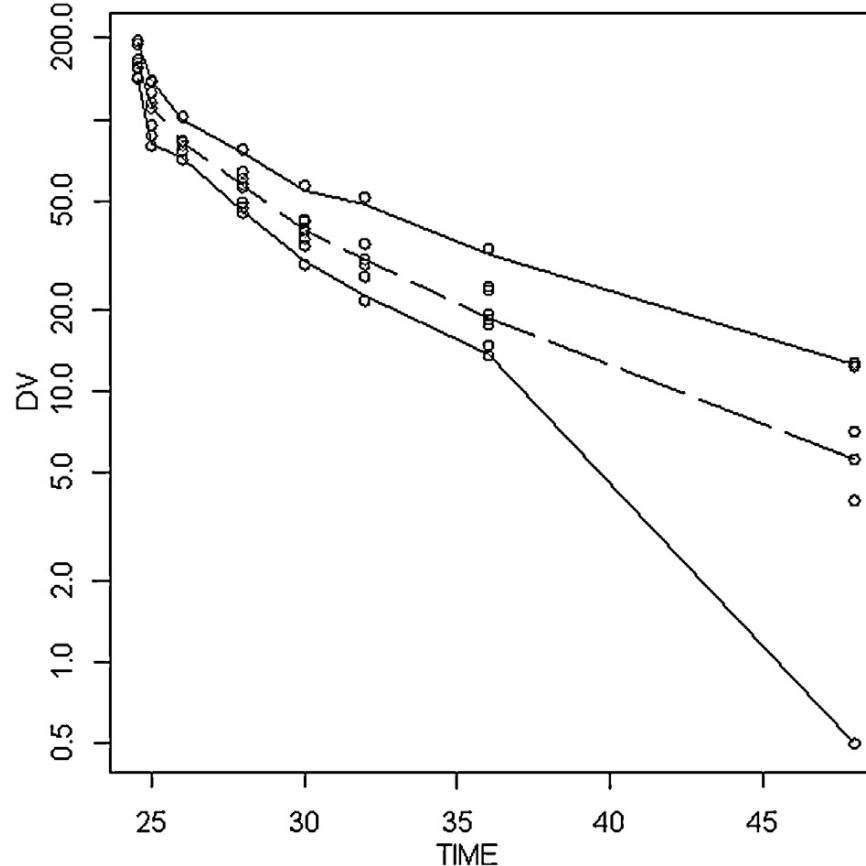


Fig. 3. Plot of visual predictive checks [DV, observed concentration (mg/L); TIME, time after start of infusion (h)] obtained by simulations using the final model of total ertapenem pharmacokinetic (median and 95% confidence interval).

## - bootstrap

TABLE 1. PARAMETER ESTIMATES OF DARUNAVIR PHARMACOKINETICS

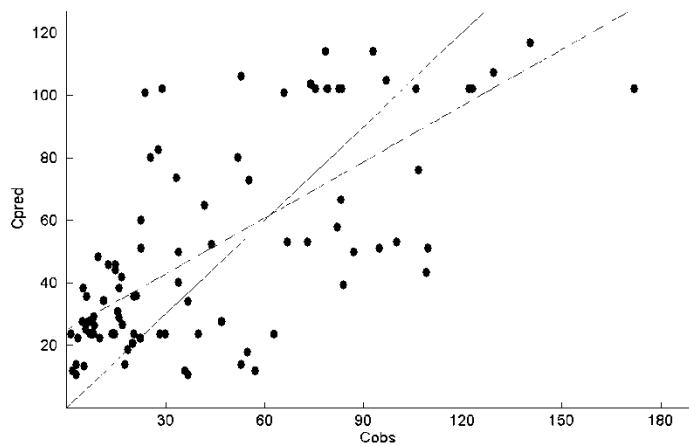
	<i>Basic model</i>		<i>Final model</i>		
	<i>Estimates</i>	<i>Standard error of estimates</i>	<i>NONMEM</i>		
			<i>Estimates</i>	<i>Standard error of estimates</i>	<i>BOOTSTRAP</i>
Objective function	265.7		230.2		
Parameters					
Cl/F (liter/h) <sup>a</sup>					
THETA1	12.1	3.50	10.7	2.21	10.9
THETA2			7.12	0.95	7.4
THETA3			25.2	3.45	24.7
Vd/F (liters)	225	35.12	198	25.43	191.5
Ka (/h)	1.34	0.45	0.95	0.35	1.28

<sup>a</sup>Cl/F=THETA1+THETA2×[nevirapine coadministration (0 or 1)]+THETA3×[efavirenz coadministration (0 or 1)].

# Exemple 1

- Recherche Covariables susceptibles de faire varier la PK de la ceftazidime chez les brûlés : élimination  $f$  ( % surface brûlée ) ?
- Covariables : poids, âge, sexe, Cl créat, % surface brûlée/surface totale

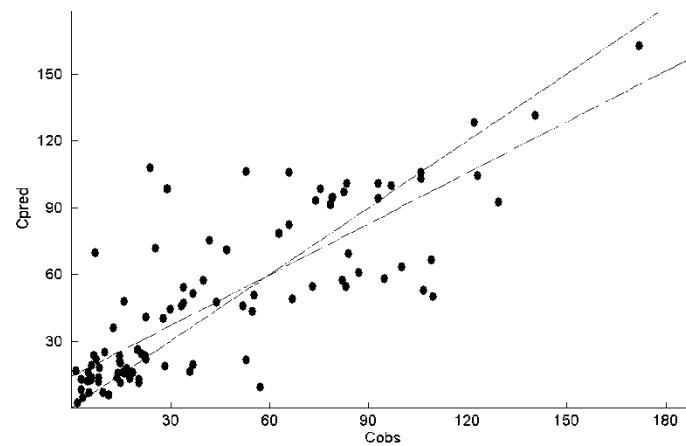
## Modèle de base



Fonction Objective = 694

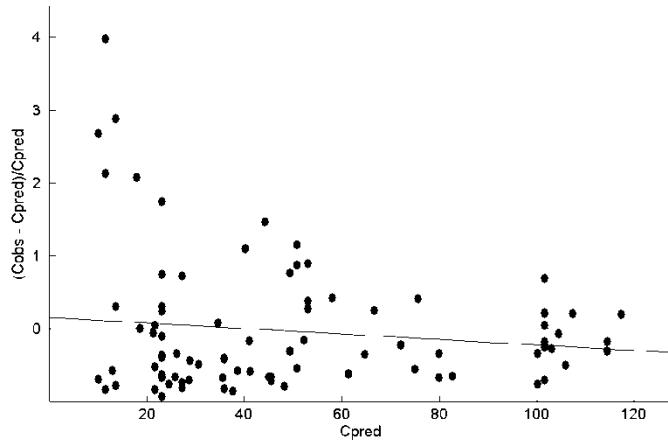
## Modèle final

$$\text{Cl ceftazidime} = f(1/\text{créatinémie})$$



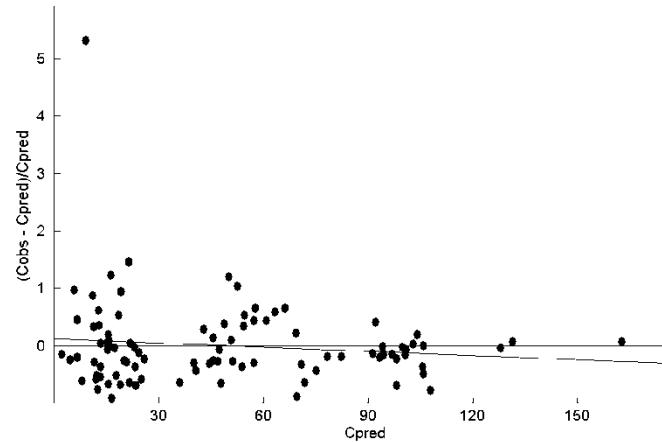
Fonction Objective = 647

## Modèle de base



## Modèle final

$$Cl \text{ ceftazidime} = f(1/\text{créatinémie})$$



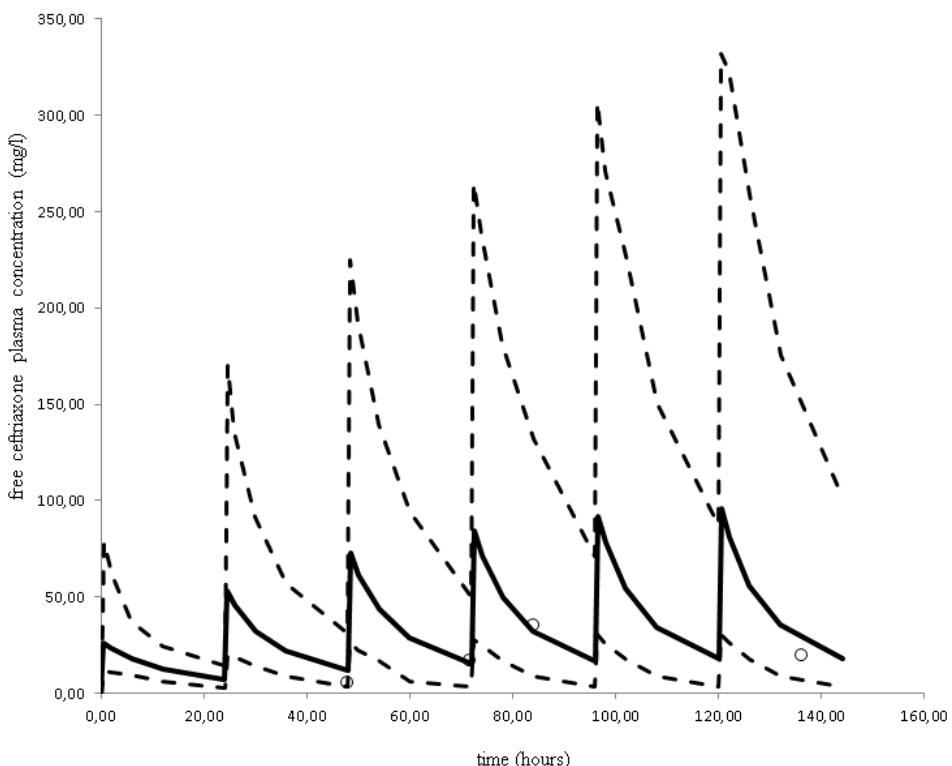
⇒  $Cl \text{ ceftazidime} = f(\text{état filtration glomérulaire})$

⇒ Degré des brûlures de la Surface brûlée non évalué

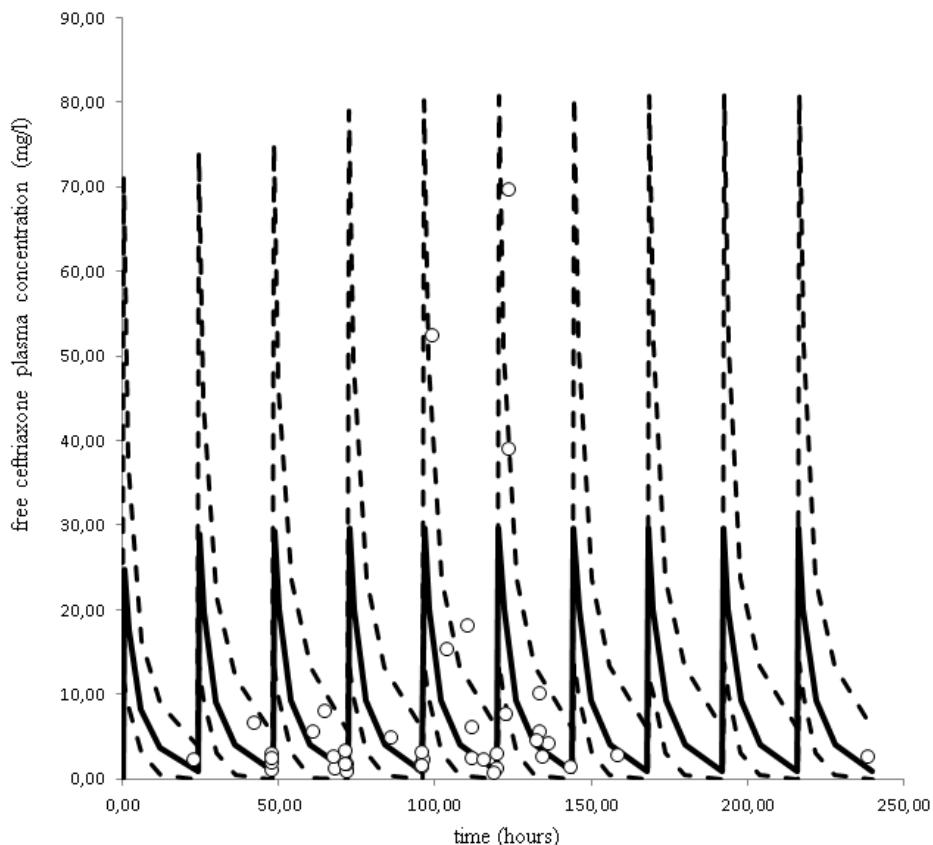
## Exemple 2

- PK ceftriaxone méningite , recommandations pour la posologie en fonction DFG à partir de simulations
- Relation Cl ceftriaxone = f (DFG)
- Simulation en fonction DFG (VPC)
  - médiane DFG = 30 ml/min
  - médiane DFG = 120 ml/min
  - médiane DFG= 180 min/min

100 mg/kg/24 h 1 fois par jour



Médiane DFG = 30 mln /min



Médiane DFG = 120 mln /min

## 2) Evaluation des paramètres PK individuels

# Méthode Bayésienne

Paramètres PK pop+ résultat Concentration mesurée



Critère Bayésien



Paramètres PK individuels



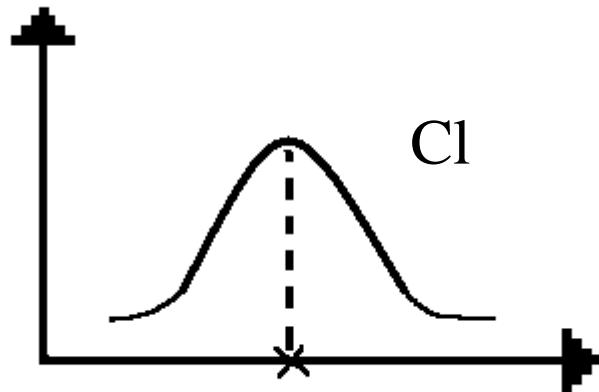
simulation



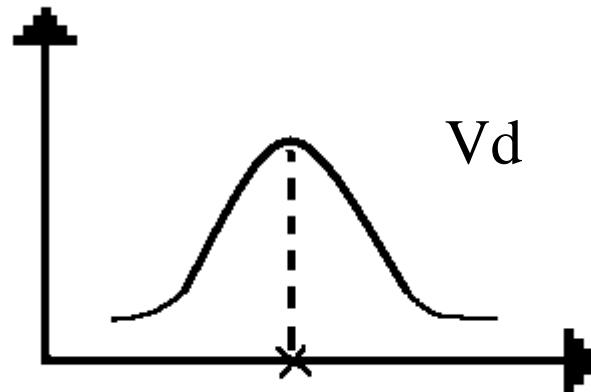
Calcul de Dose pour atteindre la cible de concentration (ou d' AUC) désirée

# Théorème de Bayes

- *Hypothèse:* Distribution des paramètres PK suit **une loi normale**
- Les valeurs du couple ( Cl, Vd) pour un sujet sont les valeurs dont la probabilité est maximale



Cl moyenne



Vd moyen

Les valeurs les plus probables = les plus proches des valeurs moyennes <sup>32</sup>

# Critère Bayésien

$\theta = A + B \Rightarrow \text{minimiser}$

$$A = \sum (P_k - \mu_k)^2 / \sigma_k^2$$

$(\mu_k, \sigma_k)$  = (moyenne, écart type) paramètre PK dans la population

$P_k$  = valeur du paramètre individuel à estimer

$$B = \sum (C_{obs} - C_{pred})^2 / \sigma^2 \varepsilon$$

$C_{obs}$  = concentration(s) mesurée(s)

$C_{pred}$  = concentration(s) prédictive(s)

$\sigma^2 \varepsilon$  = variance résiduelle

On donne à un sujet D= 100mg/j , C obs =12 mg/l , 24 h  
après l'injection par voie IV

	Vd	Cl	Cpred	$\theta$
Valeur pop	200	10		
Vd	190	10	11.1	0.87
	180	10	12.5	0.50
	170	10	14.3	5.85
Cl	180	9	11.25	0.87
	180	9.5	11.9	0.28
	180	9.6	12.0	0.26

$$\theta = (Vd - 200)^2 / 40^2 + (Cl - 10)^2 / 4^2 + (C_{obs} - C_{pred})^2 / 1^2$$

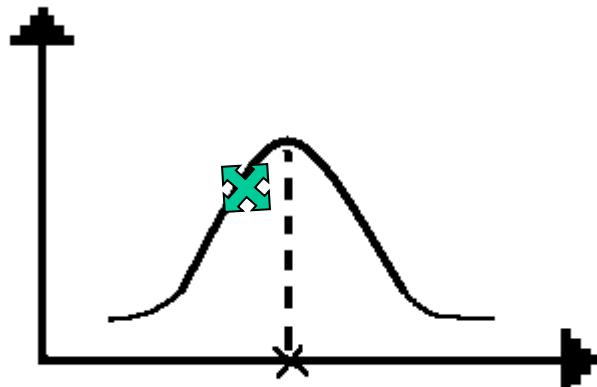
avec  $C_{pred} = D/Vd \times e^{-Cl/Vd} \times t$

$\Rightarrow \theta = 0.26 \Rightarrow$  paramètres PK individuels par méthode bayésienne  
 $Vd = 180 \text{ L}$  et  $Cl = 9.6 \text{ L/h}$

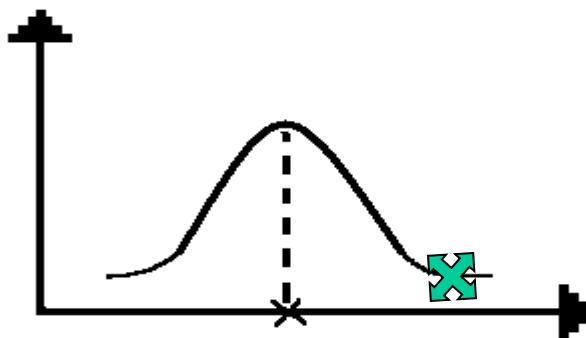
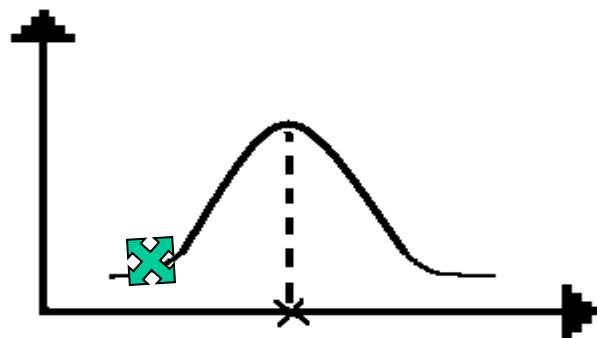
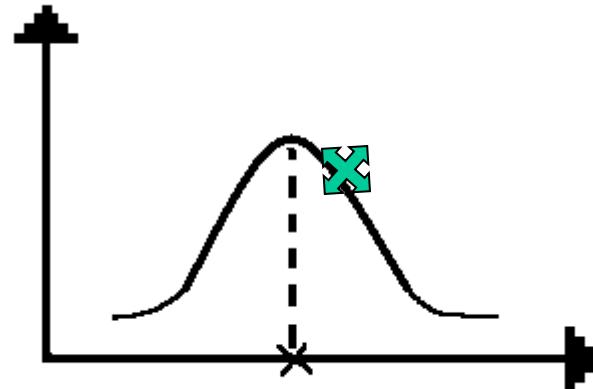
# Limites

- Multimodale
- Gauss ( = valeurs réelles de Cl et Vd)

Sujet 1 : estimation OK



Sujet 2 : estimation ???



# Exemple 1 (MPA)

- LUC. H. , 59 ans
- Greffe rénale (01/06/2004)
- prograf + cellcept + cortancyl
- cellcept : 500 mg x 2
- Contrôle adaptation de posologie

### Données du dosage

Dose avant clinique le matin	500 mg	Nombre de prises par jour	2
Dose le midi	0 mg	Dose le soir	500 mg
Temps de prélèvement n°1 en min	20	Concentration n°1 (mg/l)	10.21
Temps de prélèvement n°2 en min	60	Concentration n°2 (mg/l)	5.02
Temps de prélèvement n°3 en min	180	Concentration n°3 (mg/l)	1.85
Temps de prélèvement n°4 en min	0	Concentration n°4 (mg/l)	1.11

Qualité) - 15/01/2009

1687 jours  
1,75 mg/L  
11.25 mg/L

27,77 h.mg/L  
750 mg

500 mg  
500 mg  
1000 mg  
2

26,56 h.mg/L

Délai entre greffe et dosage

Taux résiduel estimé par méthode Bayésienne  
C max estimée par méthode Bayésienne

AUC (0-12h) estimée par méthode Bayésienne  
Posologie estimée pour une AUC de 45 h.mg/L

Posologie actuelle (par prise)

Posologie estimée pour une AUC de 30 h.mg/L  
Posologie estimée pour une AUC de 60 h.mg/L  
Nombre de prises par jour

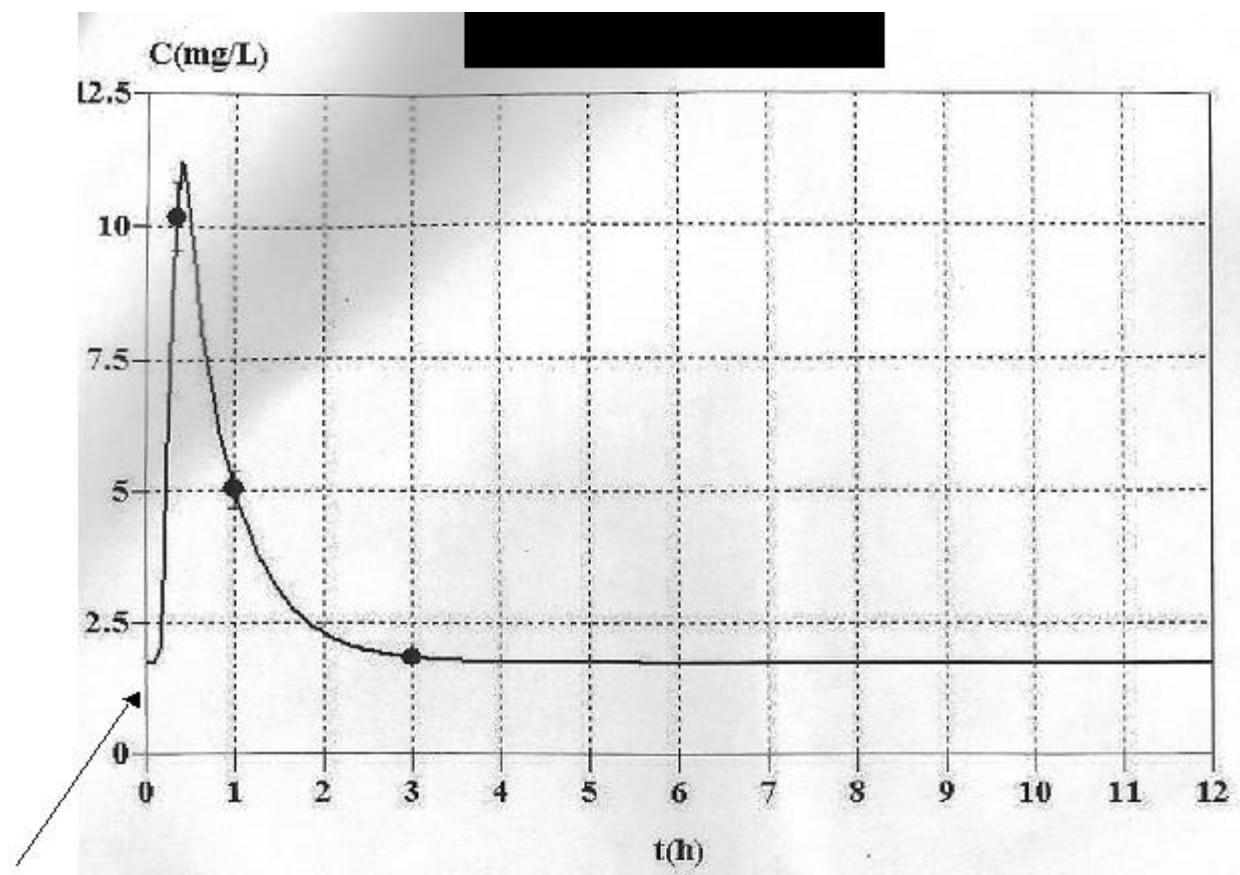
AUC estimée par régression multilinéaire

OK

OK

500 x 2 : baisse poso mais toujours zone thérapeutique

Avantage par rapport à la méthode trapèze: Uniquement 3 prélevements (20 min, 60min, 180 min) pour calculer une aire sur 12 heures



T<sub>0</sub> non inclus dans le calcul : OK

tracé : OK

## Exemple 2 (MPA)

- Le H. P. , 51 ans
- Greffe rénale (28/07/2004)
- prograf + cellcept + cortancyl
- cellcept : 500 mg x 2

### Données du dosage

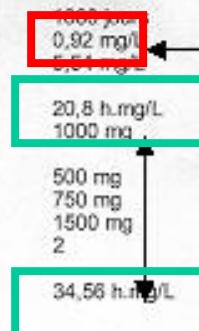
Dose avant clinétique le matin	500 mg	Nombre de prises par jour	2
Dose le midi	0 mg	Dose le soir	500 mg
Temps de prélèvement n°1 en min	20	Concentration n°1 (mg/l)	2.1
Temps de prélèvement n°2 en min	60	Concentration n°2 (mg/l)	3.4
Temps de prélèvement n°3 en min	180	Concentration n°3 (mg/l)	4

Délai entre greffe et dosage  
Taux résiduel estimé par méthode Bayesienne  
C max estimée par méthode Bayesienne

AUC (0-12h) estimée par méthode Bayesienne  
Posologie estimée pour une AUC de 45 h.mg/L

Posologie actuelle (par prise)  
Posologie estimée pour une AUC de 30 h.mg/L  
Posologie estimée pour une AUC de 60 h.mg/L  
Nombre de prises par jour

AUC estimée par régression multilinéaire  
Plus de 20% d'écart entre les 2 estimations d'AUC.  
Adaptation prudente de la dose



T0 mesurée = 2.2 mg/L

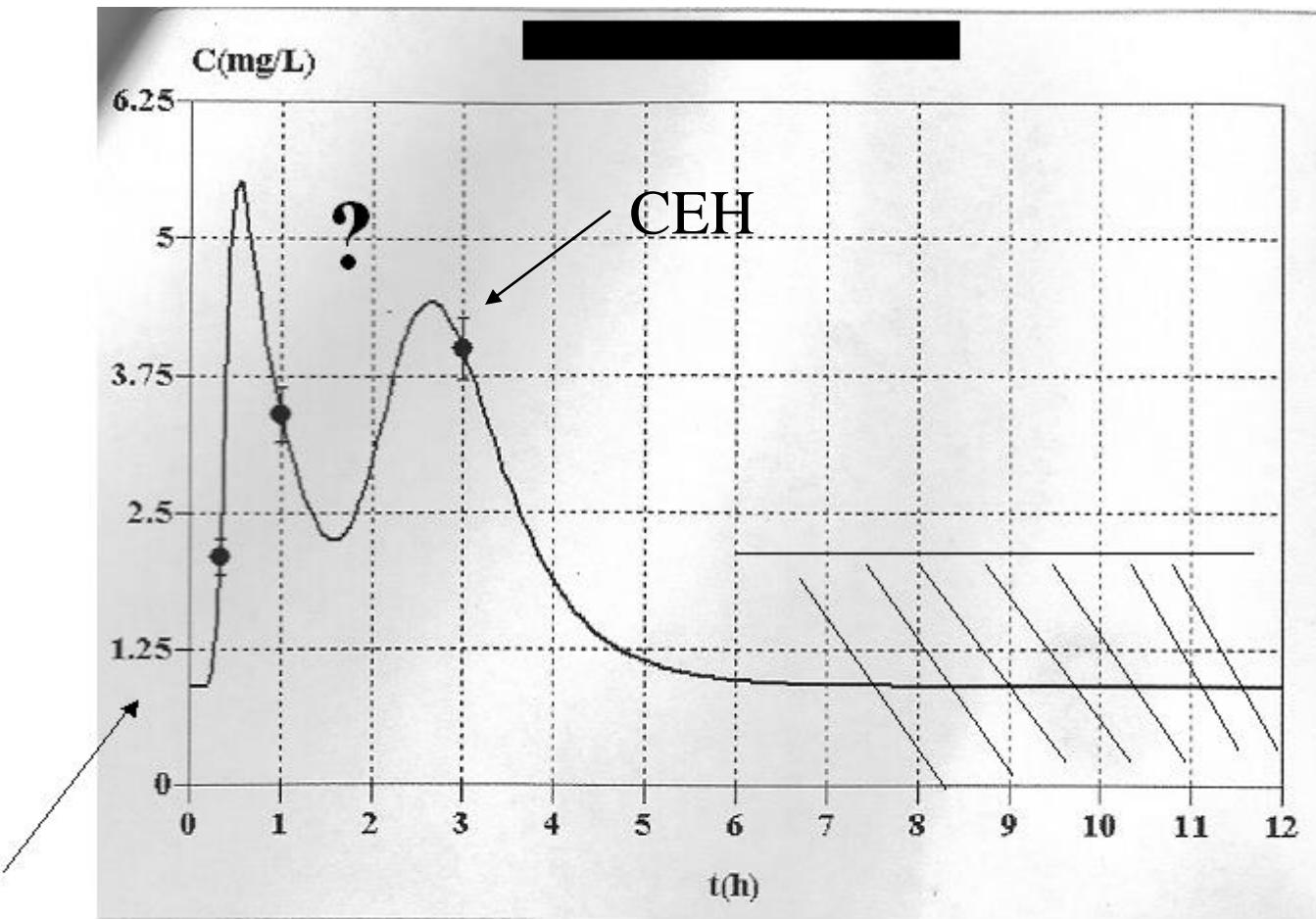
Modèles mis au point avec la participation de : Dr B. Royer; CHU de Besançon

\*

### Commentaires de l'interpréteur:

L'AUC calculée chez ce patient est faible. Au mieux, une AUC de contrôle devra être pratiquée avant tout changement. Dans le cas contraire, l'efficacité d'une augmentation de la dose devra être contrôlée rapidement par une AUC de contrôle.

Résestat sous réverse la concentration résiduelle estimée par le modèle est égale à 0,92 mg/l  
versus la concentration résiduelle mesurée = 2,2 mg/l.



T0 non inclus dans le calcul : OK, tracé OK

AUC bayes = 20.8 sous estimée – augmentation posologie ?

# Intérêts Pk pop

- Nombre limité de prélèvements
  - PK enfants , veillards
  - Etude dans population cible ( paramètres PK , influence des covariables)
- phase II, phase III
- Relations entre PK et caractéristiques individuelles permet d'individualiser la posologie : STP

# Difficultés

- Nombre importants de patients (multicentrique, gestion des prélèvements...)
- Horaire exacte des prélèvements
- Limites méthode bayésienne ( distribution normale)
- Traitement des données laborieux...