

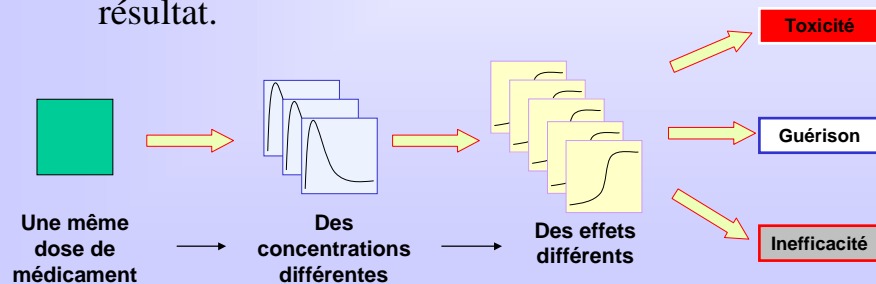
Pharmacocinétique de population Adaptation de posologie

Laurent Bourguignon
Sylvain Goutelle
Michel Ducher
Pascal Maire

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Introduction

- Un constat pratique :
 - Une même dose de médicament, administrée à différents patients, ne conduit pas au même résultat.



Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Introduction

- A une dose correspondent différentes concentrations et différents effets.
- Comment déterminer la dose permettant d'obtenir un effet ou une concentration préalablement choisie, **pour un patient donné ?**

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Que faire ?

- **Wait and see ?**
 - Ajustement de la dose a posteriori
- **Moduler la dose en fonction des caractéristiques des patients :**
 - Dose en mg/kg, en mg/m², en fonction de la clairance de la créatinine, etc.
 - Hypothèse non vérifiée en pratique
- **Pharmacocinétique de population et adaptation de posologie**

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Pharmacocinétique de population

- Décrire (et expliquer) la pharmacocinétique d'un médicament et sa variabilité entre les patients
- Se donner les moyens d'adapter individuellement les posologies

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Matériel et Méthode

- Éléments nécessaires :
 - Des données,
 - Un modèle pharmacocinétique,
 - Un logiciel

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Données

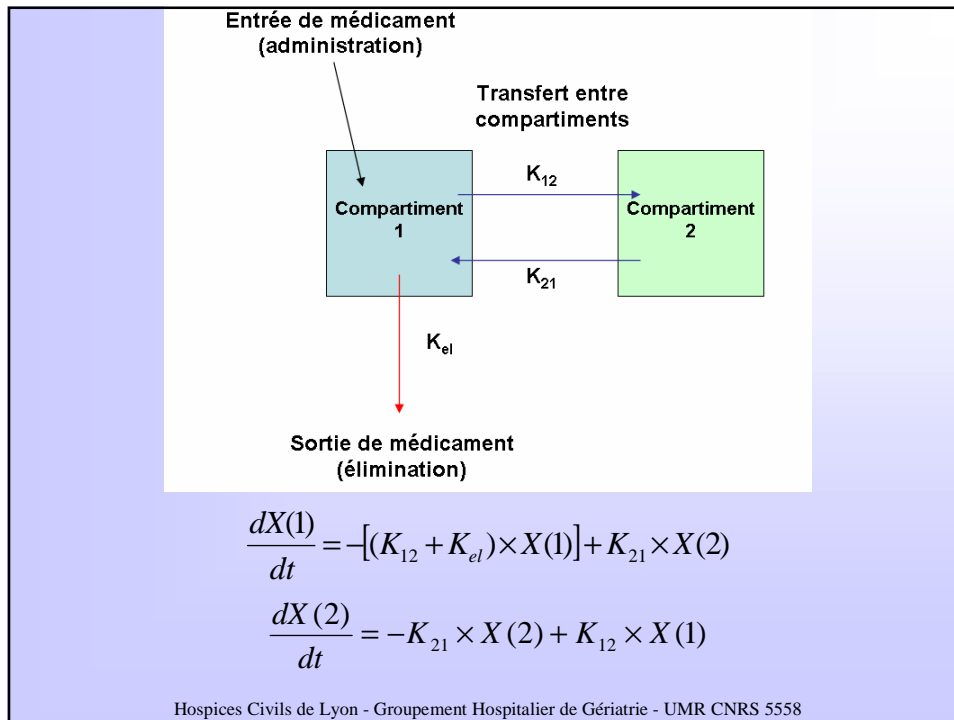
- « Fichiers patients » comportant :
 - Historique des doses administrées (dose, moment d'administration, durée, voie, etc)
 - Historique des concentrations mesurées (concentration, moment de prélèvement, lieu de la mesure, etc.)
 - Caractéristiques du patient : âge, poids, fonction rénale, biologie, diagnostic, etc.

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Modèle

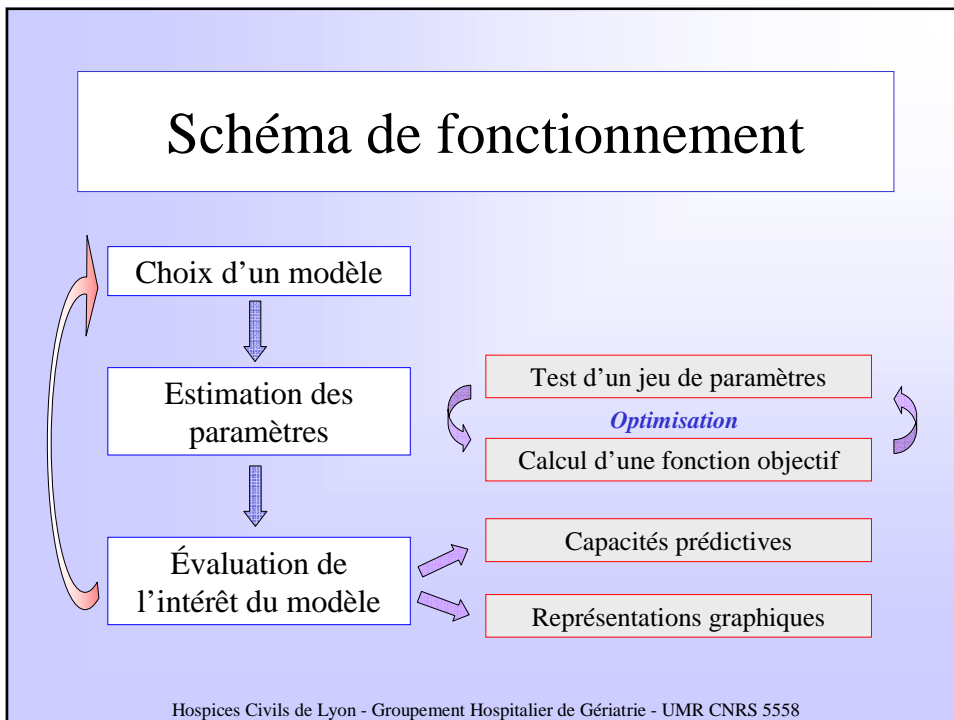
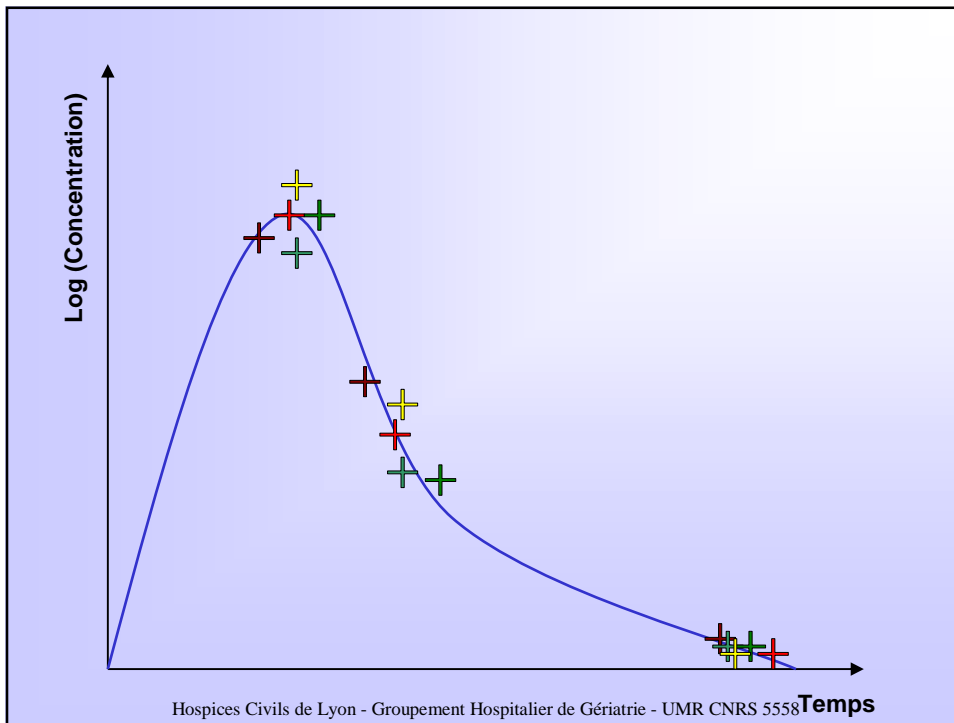
- Approche compartimentale : utilisation de compartiments et de constantes de transfert entre compartiments pour décrire la pharmacocinétique du médicament.
- A ces assemblages de compartiments correspondent un système d'équations différentielles

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558



Logiciel

- Principe : déterminer les valeurs de paramètres expliquant le mieux les données observées.
 - Essai de différents jeux de paramètres,
 - Calcul d'une fonction objectif
 - Minimisation / maximisation de cette fonction
 - Fonctionnement itératif



Résultats (1)

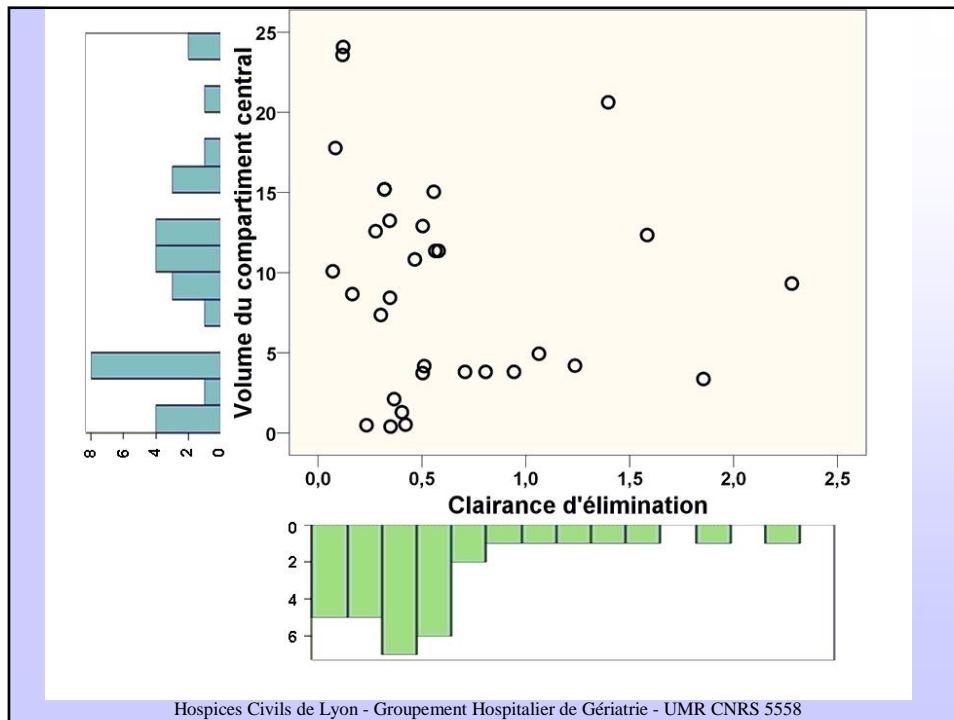
- Choix du modèle : retenir le modèle expliquant le mieux les données, tout en minimisant la complexité :
 - Utilisation de critères intégrant le nombre de paramètres (critère d'Akaike par exemple)
 - Pour une utilisation clinique ultérieure : tenir compte des limites des outils actuels (modèles simples)

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Résultats (2)

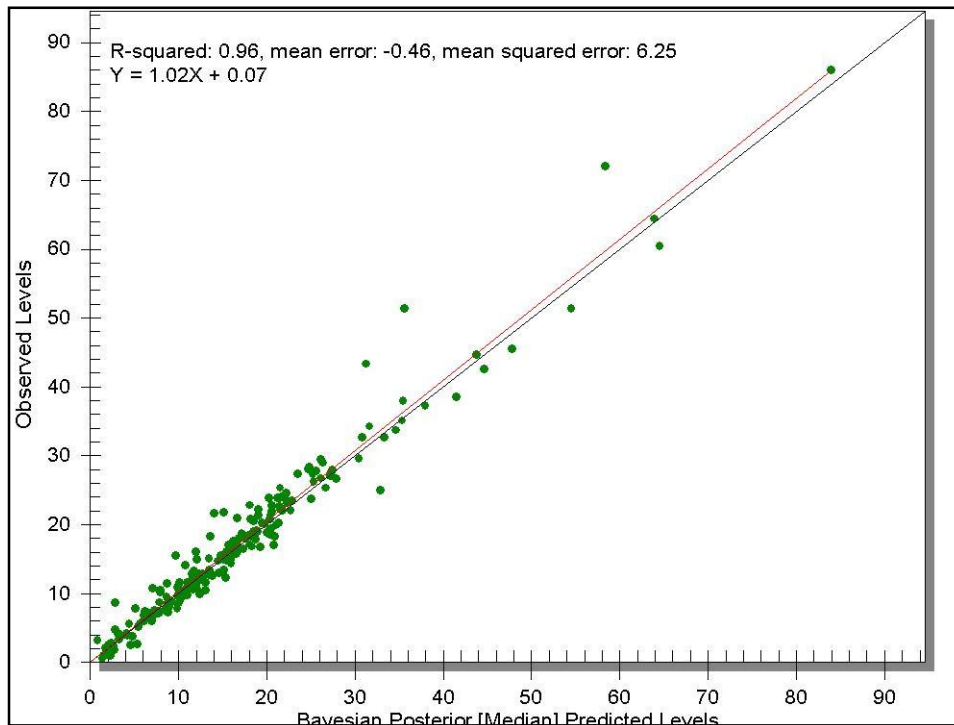
- Valeurs des paramètres du modèle :
 - Valeurs moyennes pour cette population, écart type, forme de la distribution
 - Valeurs individuelles, patient par patient

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558



Résultats (3)

- Capacités prédictives du modèle :
 - Biais, précision, coefficient de corrélation, etc.
 - Représentations graphiques
 - Part de variabilité expliquée par le modèle, et part non expliquée



Améliorations potentielles

- Recherche de lien entre paramètres PK et variables physiologiques :
 - Paramètre d'élimination et fonction rénale,
 - Métabolisation et cytochrome,
 - Distribution et IMC, etc.
- Objectifs :
 - Améliorer les capacités prédictives du modèle
 - Individualiser *a priori* les paramètres

Applications pratiques Adaptation de posologie

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Résultats de l'étape précédente

- Pour un médicament et une population :
 - Un modèle (des équations)
 - Les paramètres des équations
 - Les capacités prédictives
- Possibilité de prédire les concentrations atteintes pour un patient et une posologie donnée

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

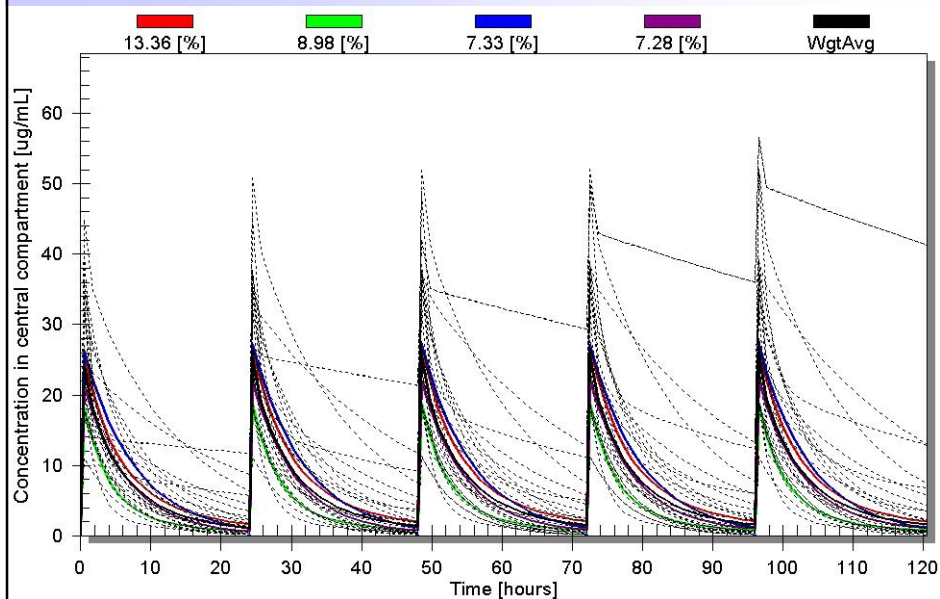
Prise en charge d'un patient

- **Avant le traitement** : peu d'informations sur le patient :
 - On connaît ses variables physiologiques (poids, âge, taille, clairance de la créatinine, etc.)
 - On ne connaît pas ses paramètres PK (non mesurables)

On utilise les valeurs observées dans la population d'où provient le patient

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Prédiction a priori



Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Prédictions a priori

- Limites de l'information a priori :
 - Si forte variabilité
 - Si peu de covariables explicatives
- Nécessiter de réaliser des mesures de concentration.

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Prise en charge d'un patient (2)

- **Durant le traitement** : gain d'information
 - Historique des doses administrées
 - Mesures de concentrations (sanguines)

Estimation des paramètres PK individuels du patient, à partir des informations collectées, et en utilisant comme point de départ les valeurs de la population.

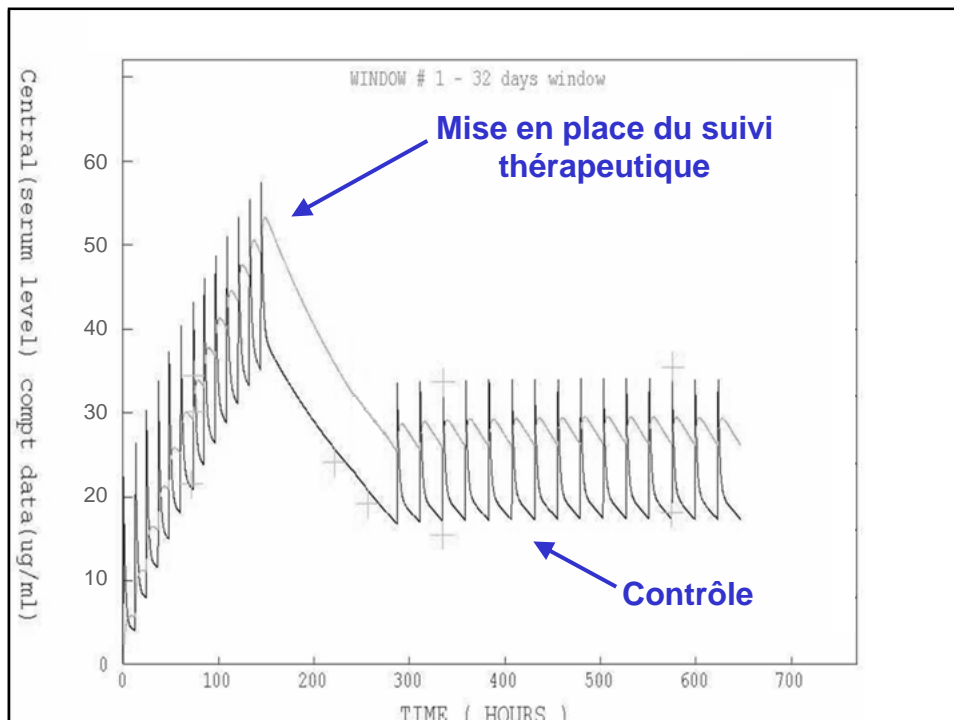
Approche bayésienne (probabilités conditionnelles)

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Intérêts

- On dispose d'une information de départ permettant d'anticiper les concentrations atteintes, avant tout prélèvement.
- Durant le traitement :
 - évaluation des paramètres individuels (meilleure précision des prédictions)
 - Ré-évaluation périodique, pour tenir compte de la variabilité intra-individuelle

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558



Limites pour l'adaptation posologique

- Si on se restreint aux modèles PK :
hypothèse de relation concentration-effet
(pas toujours vérifiée)
- Utilisation pour le contrôle des posologies :
souvent limité aux modèles simples

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Discussion Conclusions

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Quelques erreurs fréquentes

- Il faut être mathématicien pour faire de la pharmacocinétique de population.
- Les logiciels doivent être coûteux.
- C'est incompatible avec une activité de routine.
- Il n'y a pas de bénéfice immédiat pour le patient.

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

1. Permet de décrire le comportement d'un médicament dans une population

- Description de la variabilité inter-individuelle
- Exploitation de l'expérience acquise

2. Peut représenter un domaine d'expertise pour les pharmaciens hospitaliers

3. Permet d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients

4. Pharmacocinétique clinique s'intégrant aux autres activités de pharmacie clinique

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558

Merci de
votre
attention

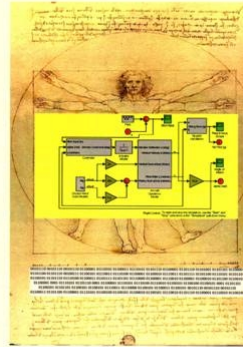
LAURENT BOURGUIGNON • SYLVAIN GOUTELLE
JULIE BURDIN DE SAINT MARTIN
ANNE GUILLERMET • MICHEL DUCHER
ROGER JELLIFFE • PASCAL MAIRE

BASES RATIONNELLES DE LA MODÉLISATION EN THÉRAPEUTIQUE

*de la création du modèle
à son utilisation
en pratique clinique
& son application
au contrôle de
l'antibiothérapie*

COLLECTION
THÉRIAKA
REMÈDES &
RATIONALITÉS

préface de
JEAN-LOUIS STEIMER



JACQUES
LAFITTE
ÉDITEUR

Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier de Gériatrie - UMR CNRS 5558