

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie



ANNEE 1994

THESE N° 29

**PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION
DE L'AMIKACINE
CHEZ LES PATIENTS DE REANIMATION.
Etude à l'aide d'un nouveau logiciel NPEM**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 1994

par

Cyril PESSIS

née le 27 Juin 1967 à Bergerac (Dordogne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD **PRESIDENT**
Monsieur le Docteur J. DEBORD **JUGE**
Madame A. ROUSSEAU, *Maître de Conférences* **JUGE**

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM
Monsieur DREYFUSS, Maître de conférences

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie organique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES

ADMINISTRATIFS : POMMARET Maryse

A Katia.

A mes parents,

A mes grand-parents.

A toute ma famille,

A tous mes amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,

Professeur des Universités de Chimie Organique,

Chimie Thérapeutique

Nous vous remercions d'avoir bien voulu présider ce travail.

**Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude
et de notre reconnaissance pour la qualité de votre enseignement.**

A nos juges,

Monsieur le docteur Jean DEBORD,

Praticien Hospitalier en Pharmacologie.

Vous nous avez confié ce travail.

Nous avons pu apprécier votre disponibilité et votre patience.

Nous vous remercions pour la réalisation des programmes additionnels

et pour tous les conseils que vous nous avez donnés.

Recevez ici le témoignage de notre profond respect.

Madame Annick ROUSSEAU,

Maître de Conférences des Universités.

**Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger cette thèse.**

Soyez assurée de notre profonde gratitude.

Nous remercions Monsieur le Docteur Pascal MAIRE,

Pharmacien Hospitalier,

pour nous avoir fourni le logiciel NPEM.

Nous avons pu apprécier les conseils que vous nous avez prodigués.

Nous remercions Monsieur le Docteur Jean-Claude VOULTOURY,

Praticien Hospitalier,

pour l'aide apportée dans ce travail et

**l'accueil qu'il nous a réservé au sein du service de soins intensifs
de Réanimation.**

**Nous remercions Monsieur le Docteur Gérard LACHATRE,
Chef de service de Pharmacologie-Toxicologie,
pour l'accueil qu'il nous a réservé au sein de son service
et pour la liberté qu'il nous a accordée dans la réalisation de ce travail.**

**Nous remercions le personnel du service de Pharmacologie-Toxicologie
pour les dosages rigoureux des prélèvements.**

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : LA PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION

I - LA NOTION DE MODELE

II - ORIGINE DE LA VARIABILITE

1 - L'ORIGINE PHYSIOPATHOLOGIQUE

2 - L'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

3 - L'ORIGINE EXPERIMENTALE

III - ESTIMATION DE LA VARIABILITE

1 - GENERALITES

2 - LES DIFFERENTES METHODES D'ESTIMATION

2 - 1 Les méthodes en deux étapes

2 - 2 Les méthodes en une seule étape

2 - 2 - 1 Nonlinear mixed effect model (N.L.M.E.)

2 - 2 - 1 - 1 Principe

2 - 2 - 1 - 2 NONMEM

2 - 2 - 1 - 2 - 1 Les paramètres ou effets fixes

2 - 2 - 1 - 2 - 2 La variabilité des paramètres

2 - 2 - 1 - 2 - 3 La variabilité résiduelle

2 - 2 - 1 - 2 - 4 L'estimation

2 - 2 - 2 Nonparametric maximum likelihood (N.P.M.L.)

2 - 2 - 2 - 1 Introduction

2 - 2 - 2 - 2 Les bases mathématiques de la méthode
non paramétrique

2 - 2 - 2 - 2 - 1 Les probabilités conditionnelles

2 - 2 - 2 - 2 - 1 - 1 Théorème de Bayes

2 - 2 - 2 - 2 - 1 - 2 Application

2 - 2 - 2 - 2 - 2 Estimation de la densité de
probabilité

2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 1 Définition

2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 Application

2 - 2 - 2 - 3 A propos des covariables

2 - 2 - 2 - 4 Principe du maximum de vraisemblance

2 - 2 - 2 - 5 Application de ce principe à la méthode
non paramétrique

3 - LES APPLICATIONS DE LA PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION

CHAPITRE 2 : CONSTITUTION D'UNE POPULATION DE REFERENCE

I - LES PATIENTS

II - TECHNIQUE DE DOSAGE

1 - INTRODUCTION

2 - PRINCIPE

3 - CARACTERISTIQUES RESUMEES

3 - 1 Avantages

3 - 2 Inconvénient

III - LE LOGICIEL

1 - INTRODUCTION

2 - ENVIRONNEMENT

3 - METHODES

3 - 1 Réalisation de fichiers patients

3 - 2 L'algorithme non paramétrique E.M.

3 - 2 - 1 Introduction

- 3 - 2 - 2 Le modèle à un compartiment
- 3 - 2 - 3 Les paramètres utilisés
- 3 - 2 - 4 Mode d'utilisation du programme NPEM
- 3 - 2 - 5 Avantages du programme NPEM

IV - LES RESULTATS

1 - TABLEAUX ET REPRESENTATIONS GRAPHIQUES

2 - LES PARAMETRES D'ELIMINATION

3 - LES PARAMETRES DE DISTRIBUTION

V - DISCUSSION

CHAPITRE 3 : EVALUATION DE LA PORTEE PREDICTIVE DE CETTE POPULATION DE REFERENCE

I - INTRODUCTION

II - LES PATIENTS

III - METHODE

IV - LES RESULTATS

V - DISCUSSION

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, les connaissances en pharmacocinétique ont largement influencé l'utilisation des antibiotiques. La mise au point de dosages sensibles et spécifiques ont permis l'obtention de données pharmacocinétiques pour de nombreux antibiotiques, constituant ainsi une base scientifique pour l'adaptation de posologie. Parmi les antibiotiques les plus fréquemment utilisés, la famille des aminoglycosides est celle qui fait le plus couramment l'objet d'un suivi cinétique en raison de son faible index thérapeutique et de ses potentialités néphro- et ototoxiques.

Le but de l'optimisation posologique est double : il doit permettre d'éviter au malade l'apparition d'effets toxiques, tout en lui assurant le maximum d'efficacité thérapeutique. Avec ces finalités, le service de Pharmacologie-Toxicologie du C.H.R.U. de Limoges réalise les adaptations posologiques d'Amikacine des patients hospitalisés dans le service de soins intensifs de Réanimation.

Pour le calcul de ces posologies, seule la méthode Bayésienne a été retenue. Elle est basée sur l'estimation de paramètres pharmacocinétiques individuels, à partir des paramètres connues d'une population de référence, à laquelle le patient étudié est supposé appartenir. Elle possède l'avantage manifeste de déterminer les paramètres du sujet donné à l'aide d'un nombre restreint de prélèvements sanguins.

L'adaptation posologique devra toujours être pondérée par l'observation directe du malade qui peut réagir de façons imprévisibles. La variabilité interindividuelle est une préoccupation de tout thérapeute confronté à la nécessité d'administrer un médicament donné à un malade donné.

Par expérience, il ne peut pas exister de posologie standard. Il faut initier le traitement par une posologie adaptée au patient connaissant son âge, sa pathologie, sa physiologie, puis la modifier ultérieurement en fonction des résultats acquis (clairance, ...), lesquels permettront une réduction plus importante de la variabilité.

La conjugaison de la pharmacocinétique de population avec la prédiction Bayésienne permet une meilleure prise en compte de la variabilité entre les individus.

Après avoir analysé les principales notions sur lesquelles repose la pharmacocinétique de population, notre travail comportera deux phases. Dans la première, nous établirons une population de référence à partir de malades hospitalisés en Réanimation. Nous retiendrons les sujets pour lesquels plusieurs valeurs de concentrations plasmatiques d'amikacine, l'historique précis du traitement, et les valeurs de variables telles que la créatininémie sont disponibles. Puis, dans la deuxième phase, afin d'estimer la portée prédictive de cette population de référence, nous présenterons les résultats issus de la comparaison entre les valeurs prévues par le modèle et les valeurs observées chez un deuxième groupe de patients.

CHAPITRE 1

LA PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION

I- LA NOTION DE MODELE

Par définition, la pharmacocinétique étudie le profil d'un médicament pendant son absorption, sa distribution, son métabolisme, et son excrétion. La dynamique de la molécule est suivie par l'intermédiaire de paramètres comme la clairance ou le volume de distribution. Ces cinétiques sont obtenues grâce à certaines observations élémentaires comme les dosages des concentrations plasmatiques dans les échantillons prélevés. L'objectif en clinique pratique est d'optimiser l'utilisation du médicament, soit à l'aide de prédictions déduites par simulation, soit à l'aide d'adaptations posologiques.

Cette démarche nécessite une connaissance approfondie des propriétés des processus impliqués. Elle fait appel à la modélisation pour analyser l'évolution temporelle du profil cinétique. L'étude pharmacocinétique se distingue par trois étapes :

- l'identification, qui synthétise l'information concernant le processus étudié. Il en résulte un mécanisme artificiel (modèle mathématique) qui possède un grand nombre d'analogies fonctionnelles avec le système réel ;
- la simulation, qui prédit le comportement cinétique à partir du modèle mathématique ;
- l'adaptation de posologie, qui augmente l'efficacité du traitement et maîtrise la toxicité.

Le modèle mathématique contribue à la transformation des observations cinétiques en paramètres pharmacocinétiques. La modélisation présente l'avantage de réduire en quelques paramètres une grande série d'observations cinétiques, de normaliser les observations qui peuvent être réalisées dans des conditions variables, et de découvrir à partir de prélèvements et de dosages, des propriétés fondamentales du processus réel.

En résumé, le modèle doit être une description nécessaire et suffisante de l'information disponible sur le système réel. Il permet de décrire, comparer, classer l'information, de commander, prédire le comportement du processus réel, et de procéder à des études de population.

Ainsi, le modèle et les paramètres permettront d'interpréter des résultats acquis dans des situations différentes, de prévoir l'effet de certaines modifications, de calculer des régimes d'administration.

Cependant, il faut rappeler que les paramètres pharmacocinétiques seront propres à chaque individu d'où la notion incontournable de variabilité interindividuelle, voire intra-individuelle.

II - ORIGINE DE LA VARIABILITE

De la prise d'amikacine jusqu'à l'effet recherché, la plus grande incertitude revient au patient et à ses caractéristiques propres à savoir physiopathologiques, biochimiques, et physiologiques vis à vis du médicament.

De nos jours, l'industrie pharmaceutique pratique des études de stabilité, des contrôles analytiques très performants, ce qui permet d'obtenir une fabrication avec peu de variabilité.

La variabilité n'apparaît que lorsque le malade se trouve en contact avec le médicament. Elle est source de réponses imprévisibles et touche tous les processus allant du

site d'absorption du principe actif jusqu'à la réponse pharmacologique. Elle accompagne chaque étape de la pharmacocinétique de la molécule.

La pharmacocinétique de population décrit cette variabilité en termes "d'effets fixes" et "d'effets dûs au hasard". Les effets fixes traduisent l'influence de facteurs individuels connus sur les paramètres pharmacocinétiques moyens de la population, tels que le volume de distribution ou la clairance. Ces paramètres peuvent être influencés par des variables physiologiques propres au malade (âge, poids, taille) ou par des facteurs pathologiques (insuffisance rénale). Les effets dûs au hasard tiennent compte des sources de variabilité interindividuelle, intra-individuelle entre une mesure et une autre, et enfin de l'erreur de mesure.

A l'aide d'exemples figurant dans la littérature, les origines potentielles de la variabilité peuvent être arbitrairement divisées en trois catégories.

1 - L'ORIGINE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Il est classique de distinguer les principales populations à risque suivantes :

- les sujets âgés (Schmucker, 1985) ;
- les insuffisants rénaux (Riant, 1986) ;
- les insuffisants hépatiques (Kawasaki, 1988) ;
- les insuffisants cardiaques (Wilkinson, 1987) ;
- l'influence de la nutrition (Anderson, 1988) ;
- l'obésité (Abernethy, 1982) ;
- le déterminisme génétique (Henthorn, 1989) .

2 - L'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

Elle est représentée par les interactions médicamenteuses qui sont définies comme étant la modification de l'effet d'un médicament par l'administration préalable ou concomitante d'une autre molécule. Nous considérons une véritable interaction lorsque les effets combinés des drogues sont plus ou moins importants que leurs actions individuelles. La distribution, le métabolisme ou les procédés d'excrétion peuvent être affectés.

3 - L'ORIGINE EXPERIMENTALE

Le calcul des paramètres cinétiques se réalise à partir de " données brutes " provenant directement de l'expérimentation. Cette dernière procède au recueil des prélèvements sanguins à des temps précis. Le dosage du médicament dans ces échantillons permet de constituer l'ensemble des " données brutes ". Celles-ci possèdent une variabilité qui est fonction des conditions de prélèvements, de la méthode analytique, ... Cependant, il est obligatoire que l'expérimentateur garde à l'esprit de faire tendre cette variabilité appelée variabilité expérimentale vers une valeur minimale.

En résumé, la pharmacocinétique de population se caractérise par l'analyse de toutes les données. Elle permet d'estimer la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques, leur variabilité interindividuelle ainsi que les relations quantitatives qui existent entre la physiopathologie des sujets et leurs paramètres cinétiques (Steimer et Mallet, 1983).

III - ESTIMATION DE LA VARIABILITE

1 - GENERALITES

D'après ce que nous avons écrit précédemment, l'estimation passe généralement par la caractérisation de la variabilité au moyen d'un modèle statistique et par sa quantification. Nous le voyons dès maintenant, il sera important d'évaluer le collectif pour mieux préciser l'individuel.

La notion de modèle, quel qu'il soit, sous-entend la possibilité de schématiser ou de réduire des données complexes ou hétérogènes en données simples ou homogènes et faciles à utiliser. Le même principe peut s'appliquer au modèle cinéticostatistique qui tient compte de la diversité de l'ensemble d'une population pour en montrer les traits principaux. Le modèle fournit la description d'une population et permet l'extrapolation à l'individu c'est à dire la prédiction. Le modèle pharmacocinétique fait la liaison entre les concentrations et les doses.

Dans un cas idéal, nous observons un paramètre X pouvant prendre des valeurs $X_1 \dots X_N$ chez N individus. Si nous réalisons un histogramme des N valeurs, nous obtenons une distribution des observations. Si nous effectuons la courbe de probabilité des réalisations du paramètre, nous obtenons une courbe d'allure gaussienne. Nous pouvons également calculer la valeur moyenne \bar{X} du paramètre et sa variance S^2 représentative de la dispersion autour de la moyenne. Mais ces calculs ne sont en toute rigueur possibles que lorsque les valeurs $X_1 \dots X_N$ sont connues sans erreur.

Or, dans le cas de la cinétique de population, nous avons un ensemble de paramètres variables car connus avec peu de précision ; tout le problème sera, à partir des données de qualité diverse, d'obtenir un résultat interprétable et utilisable.

2 - LES DIFFERENTES METHODES D'ESTIMATION

Le choix de la méthode repose sur deux options :

2 - 1 les méthodes en deux étapes

Elles consistent dans un premier temps à estimer les paramètres individuels puis ceux de la population. L'objectif est d'étudier la répercussion possible des états physiopathologiques sur la pharmacocinétique d'un produit.

Ainsi, lors d'un protocole, il est parfois possible de recueillir suffisamment de points ou observations par sujet pour pouvoir procéder à l'estimation des paramètres individuels. Ceux-ci sont obtenus en ajustant la courbe cinétique de chaque sujet au meilleur modèle pharmacocinétique préalablement choisi. Pour chaque individu, nous établissons des paramètres optimaux et une matrice symétrique de variance-covariance correspondant à chacune de ces estimations. Ceci constitue la première étape. Dans la deuxième, nous réalisons le calcul des paramètres de population à partir des paramètres individuels soit par la méthode standard, soit par la méthode globale :

- la méthode standard (*standard two stage method*) consiste à estimer, pour la totalité des paramètres individuels décrivant la distribution de la population, la moyenne caractéristique de la tendance centrale dans la population et la matrice de variance-covariance représentant la dispersion autour de la moyenne. Ainsi, cette matrice reflète la variation globale des paramètres dans la population. L'hypothèse majeure de cette forme est de supposer que les valeurs des paramètres individuels obtenues sont vraies ou tout au moins estimées avec une bonne précision.

- la méthode globale consiste, lorsque l'erreur d'estimation des paramètres individuels devient importante (données bruitées, mauvais ajustement), à considérer un terme

de variabilité supplémentaire (variabilité de l'estimation individuelle). Les matrices de variance-covariance qui estiment cette variabilité sont prises en compte dans cette méthode. Cette variance totale observée est décomposée en variance interindividuelle vraie et variance de l'estimation.

La méthode en deux temps ne sera utilisable que lorsque le nombre de points de mesures sera supérieur au nombre des paramètres pharmacocinétiques.

2 - 2 Les méthodes en une seule étape

Les études cinétiques cliniques réalisées sur un grand nombre de sujets comprennent des protocoles de suivi thérapeutique. Lors de ces protocoles, le nombre de points de mesures est souvent inférieur à celui des paramètres déterminant le modèle. Il est alors nécessaire d'utiliser des méthodes qui, à l'aide de données fragmentaires recueillies chez tous les patients, permettent d'évaluer les caractéristiques de la population directement. Nous n'aurons plus besoin de déterminer au préalable les caractéristiques de chaque individu.

2 - 2 - 1 Nonlinear mixed effect model (N.L.M.E.).

Cette méthode permet de tenir compte de l'information individuelle simultanément avec l'information de la population. Elle fut la première réponse apportée à l'estimation de la variabilité pharmacocinétique interindividuelle à partir de données fragmentaires et diverses.

2 - 2 - 1 - 1 Principe

Soit une population d'individus où tous les sujets présentent dans leur ensemble une tendance générale à savoir un modèle pharmacocinétique commun. Par contre, l'identité de

chaque individu, source de l'hétérogénéité de la population, est à l'origine d'une déviation par rapport à cette tendance.

La solution permettant la description de cet ensemble hétérogène réside en l'obtention directe des paramètres de population. Ceci est rendu possible en calculant les deux moments de distribution des paramètres de l'échantillon ; c'est à dire d'une part, la valeur moyenne porteuse de l'information sur la tendance générale de l'échantillon, et d'autre part la variance reflétant la déviation par rapport à cette tendance.

Dans un deuxième temps, afin de décrire la variabilité existant chez les patients, nous établirons des relations entre les paramètres cinétiques et les covariables individuelles (âge, sexe, taille, clairance de la créatinine).

Le logiciel NONMEM est adapté à ce genre de calcul et prend en compte tous les renseignements disponibles au moment du suivi thérapeutique des patients (Sheiner *et al*, 1972, 1977 ; Sheiner et Beal, 1982 ; Sheiner, 1984 ; Whiting, 1986).

2 - 2 - 1 - 2 NONMEM

Afin de représenter la distribution des probabilités, il utilise un outil mathématique : il s'agit de la loi normale de Gauss (ou log normale) qui est caractérisée par seulement deux paramètres, à savoir : la moyenne et la variance. Ensuite, il essaie de tirer parti de l'information individuelle, pour obtenir des informations sur cette moyenne et cette variance.

Ainsi, il estimera directement les paramètres d'intérêt c'est à dire représentatifs des caractéristiques cinétiques de la population. Ce seront les effets fixes ou paramètres moyens accompagnés de leur variabilité correspondant aux effets randomisés.

2 - 2 - 1 - 2 - 1 Les paramètres ou effets fixes

Les paramètres considérés sont ceux du modèle pharmacocinétique décrivant la tendance générale. Ceux-ci peuvent éventuellement être modifiés en fonction des covariables connues exprimant l'état physiopathologique du sujet. La méthode se base sur une approximation, la linéarisation du modèle pharmacocinétique au voisinage de la valeur inconnue " moyenne des paramètres ", soit M . Ces valeurs moyennes proviennent de tous les sujets inclus dans le protocole thérapeutique : patients âgés, de taille et de poids différents, présentant des pathologies associées, ...

2 - 2 - 1 - 2 - 2 La variabilité des paramètres

A côté de ces effets fixes, chaque individu présente des particularités et dévie des paramètres moyens. Les effets randomisés quantifient la variabilité pharmacocinétique qui n'est pas expliquée par les effets fixes, c'est à dire la variabilité interindividuelle et intra-individuelle. Par conséquent, la valeur des paramètres fluctue autour de l'ensemble des moyennes des différents paramètres du modèle. Ces fluctuations sont exprimées par η qui est normalement distribué.

2 - 2 - 1 - 2 - 3 La variabilité résiduelle

Outre les effets précités, il faut prendre en compte la variabilité résiduelle. Elle comprend les erreurs de dosages (variabilité analytique), les erreurs expérimentales avec non-respect du protocole établi (dose administrée et temps de prélèvements), la variabilité intrasujet et enfin la variabilité due aux défauts d'ajustement du modèle. Cette erreur globale est notée ε de moyenne 0 et de variance inconnue.

2 - 2 - 1 - 2 - 4 L'estimation

L'explication du modèle pharmacocinétique et de ses paramètres ainsi que des différentes sources de variabilité permet d'écrire la vraisemblance des observations. L'estimation revient à maximiser cette vraisemblance. Pour les calculs, sachant que :

y_j est l'ensemble des observations relatives à un individu j ;

$f(x_j, \theta)$ les valeurs attendues de ces observations avec pour hypothèse que :

- les paramètres cinétiques du modèle prennent la valeur θ ;
- les variables prennent la valeur x_j .

Nous parvenons à écrire le modèle sous la forme suivante : $y_j = f(x_j, \theta) + \varepsilon_j$

Avec, d'après Beal et Sheiner, $\theta = M + \eta$

Le but de la méthode est de pouvoir estimer M et la matrice de variance-covariance de η .

2 - 2 - 2 Nonparametric maximum likelihood (N.P.M.L.)

2 - 2 - 2 - 1 Introduction

Mallet a introduit cette méthode laquelle permet l'estimation de la fonction de densité de probabilité conjointe des paramètres pharmacocinétiques sans supposer au préalable une forme particulière de la distribution (Mallet, 1986 ; Mallet *et al*, 1988). Schumitzky a décrit une variante de cette méthode appelée NPEM, qui a été incluse dans la dernière version du logiciel pharmacocinétique USC*PACK (Schumitzky, 1991 ; Jelliffe *et al*, 1992). Ce programme NPEM sera analysé dans le chapitre 2.

Une certaine analogie existe entre la méthode précédente et celle-ci. Elles exploitent directement les observations "brutes", avec la possibilité d'inclure dans l'étude analytique tout type d'information cinétique, même fragmentaire. Leur objectif est de sélectionner, parmi toutes les densités de probabilité possibles, celle pour laquelle les données

disponibles ont la plus grande probabilité de se réaliser. Le principe utilisé est celui du maximum de vraisemblance.

Mais, contrairement à Beal et Sheiner qui effectuent une estimation des seules moyennes et matrices de variance-covariance, la méthode non paramétrique se distingue par l'estimation de la totalité de la densité de probabilité des paramètres pharmacocinétiques. Elle exige la connaissance du modèle pharmacocinétique et procède directement à l'élaboration de la distribution des paramètres sans faire l'hypothèse préalable d'une forme de distribution sous-jacente (distribution normale ou log normale).

2 - 2 - 2 - 2 Les bases mathématiques de la méthode non paramétrique

2 - 2 - 2 - 2 - 1 Les probabilités conditionnelles

2 - 2 - 2 - 2 - 1 - 1 Théorème de Bayes

La probabilité de la réalisation conjointe de deux événements est le produit de la probabilité de l'un par la probabilité conditionnelle de l'autre si le premier s'est réalisé. Ainsi, la probabilité conditionnelle de B si A est égale à la probabilité de B multipliée par le rapport de la probabilité conditionnelle de A si B à la probabilité de A :

$$P(B/A) = P(B) \cdot \frac{P(A/B)}{P(A)}$$

Cette relation montre comment la réalisation d'un événement (A) modifie la probabilité de l'autre (B).

2 - 2 - 2 - 2 - 1 - 2 Application

Cette approche mathématique devra permettre la conjugaison d'une information statistique a priori, incluant l'ensemble des données rétrospectives issues de la population avec une information spécifique a posteriori provenant d'un sujet. L'obtention des paramètres de population permet l'estimation Bayésienne des paramètres individuels d'un patient à partir d'une mesure unique de concentration plasmatique.

Ainsi, le théorème de Bayes combine les relations quantitatives entre, la probabilité a priori pour un patient d'avoir des valeurs de paramètres cinétiques avant même qu'aucune des concentrations plasmatiques soit disponible, et la probabilité a posteriori d'avoir de telles valeurs de paramètres après les résultats du dosage.

L'objectif de la pharmacocinétique de population est de déceler la variabilité interindividuelle voire intra-individuelle et de l'estimer. La détection de la variabilité passe par des études cinétiques incluant les populations cibles. Dans le contexte probabiliste, il est absolument nécessaire que tous les sujets rétrospectifs aient exprimé la diversité des situations susceptibles d'être rencontrées ultérieurement. Il en résultera une augmentation de l'information individualisée.

2 - 2 - 2 - 2 - 2 *Estimation de la densité de probabilité*

2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 1 Définition

Nous appelons loi de probabilité de la variable aléatoire X la fonction définie de la manière suivante : $x \rightarrow P \{X = x\}$ pour x appartenant à un domaine de définition. Nous distinguons X , nom de la variable aléatoire, de x , l'une de ses valeurs possibles. La loi de probabilité d'une variable aléatoire peut se présenter sous la forme d'une formule mathématique : $P \{X = x\} = p \{x\}$.

Nous appelons fonction de répartition d'une variable aléatoire X la fonction définie par : $F(x) = P\{X \leq x\}$. Si cette variable X est continue, nous définissons la probabilité que X prenne une valeur appartenant à un intervalle $[a, b[$:

$$P\{a \leq X < b\} = F(b) - F(a)$$

Au sens mathématique, la probabilité d'un " point " est nulle. Mais, nous pouvons définir, en calcul de probabilité, la densité de probabilité de la variable aléatoire pour une valeur x de X :

$$f(x) = \frac{dF(x)}{dx}$$

2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 Application

La pharmacocinétique suivra le même raisonnement que précédemment. Ainsi, pour une population de N individus, notons :

- θ_0 les valeurs des paramètres du modèle ;
- θ les valeurs des paramètres d'un individu.

Sachant que θ_0 peut prendre une infinité continue de valeurs, la probabilité pour que les paramètres cinétiques θ d'un individu prennent la valeur θ_0 est nulle.

Afin de résoudre ce problème, il sera nécessaire de considérer non pas un "point" mais un petit intervalle, soit :

$$[\theta_0, \theta_0 + d\theta]$$

Dés lors, la probabilité deviendra proportionnelle à $d\theta$ avec comme facteur de proportionnalité la densité de probabilité.

En pratique, il est difficile de connaître avec exactitude les valeurs vraies des paramètres θ_j^* d'un individu. Pour une population de N individus, le calcul des valeurs des paramètres θ_j permet le meilleur ajustement des données expérimentales aux valeurs prédites

par le modèle pharmacocinétique. Nous observons alors un écart entre ces valeurs calculées et les valeurs vraies θ_j^* . Cet écart s'accroît si le nombre d'observations est réduit et/ou si les erreurs analytiques sont élevées. La densité de probabilité peut être définie par la technique de l'histogramme. Dans le cas présent, il ne sera possible de constituer que l'histogramme des θ_j (Mallet et Trouvin, 1990).

Ainsi, par simulation et à partir d'une densité de probabilité théorique, nous pouvons estimer les différentes valeurs (ensemble de θ_j^*) d'un paramètre cinétique. Elles seront représentées graphiquement par un histogramme (figure 1). Or, il est indispensable de tenir compte de l'erreur de dosage. Si cette dernière est fixée à 20%, nous obtenons après simulation, les valeurs calculées θ_j (figure 2), dont la distribution diffère nettement de la distribution théorique..

La comparaison des deux figures montre une distorsion importante avec une nette surestimation de la variance. Il est à considérer également que l'augmentation de la taille de l'échantillon ne permet pas une réduction de cette distorsion.

Il en résulte que l'histogramme reste une bonne estimation de la densité de probabilité cherchée si et seulement si le recueil des données cinétiques individuelles est réalisée avec suffisamment de précaution.

Les méthodes utilisées en pharmacocinétique de population ont pour but d'éviter cette distorsion ou de la corriger.

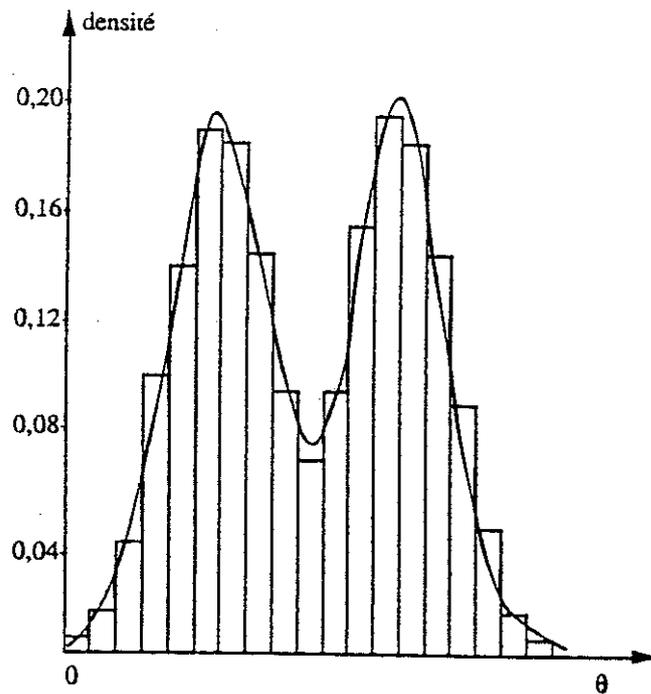


Figure 1

Représentation théorique de l'histogramme d'un paramètre et de la courbe de densité de probabilité.

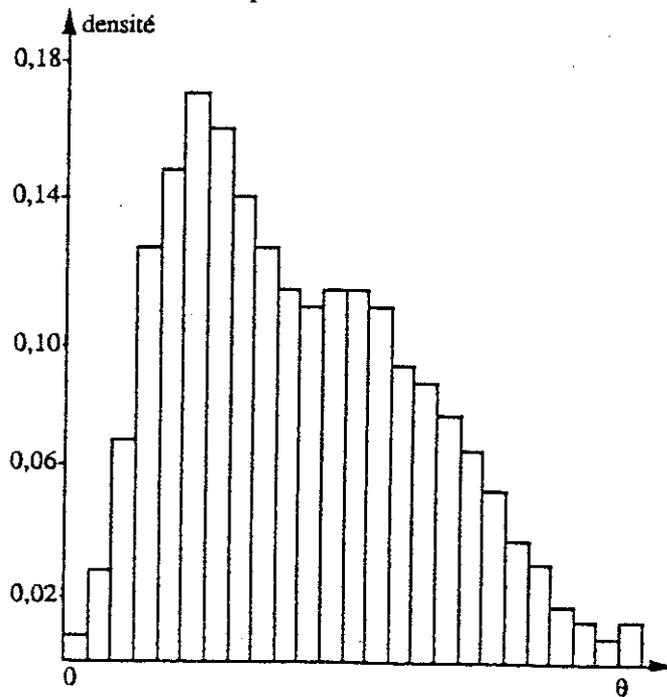


Figure 2

Représentation ajustée par la prise en compte de l'erreur expérimentale de 20 %.

2 - 2 - 2 - 3 A propos des covariables

Pour la méthode non paramétrique, les covariables comme les paramètres cinétiques sont des variables aléatoires. Elles sont définies avec une erreur expérimentale. Cette analyse pharmacocinétique permettra l'estimation de la densité de probabilité conjointe des paramètres cinétiques et des covariables. Il sera possible d'obtenir par des calculs de probabilité la visualisation de la densité de probabilité des paramètres pour un niveau donné des covariables.

Dans le concept des méthodes utilisées en pharmacocinétique, il se pose la question du choix des relations entre les covariables afin de prendre en compte les paramètres caractéristiques. En effet, les covariables choisies comme l'âge, le sexe, la clairance de la créatinine, ..., sont censées être les " marqueurs " des variations physiologiques majeurs à l'origine de la variabilité pharmacocinétique. En pratique, nous nous apercevons de la pertinence du choix des covariables, lorsque nous remarquons que les différences observées sur celles-ci correspondent à des différences pharmacocinétiques.

A l'inverse de NONMEM, la méthode non paramétrique n'impose pas un modèle de second niveau afin que la relation paramètres-covariables soit envisagée ; ce qui lui permettra d'aborder des relations plus complexes.

2 - 2 - 2 - 4 Principe du maximum de vraisemblance

Pour l'individu j , chaque concentration mesurée c_i fluctue de part et d'autre de sa valeur théorique $f_i(x_j, \theta)$. La probabilité d'obtenir la concentration c_i est :

$$\frac{1}{s_i \sqrt{2\pi}} \exp \left\{ -\frac{[C_i - f_i(x_j, \theta)]^2}{2s_i^2} \right\}$$

où s_i désigne l'écart-type de la concentration c_i .

Si nous mesurons n_j concentrations chez l'individu j , la probabilité d'observer les résultats y_j lorsque les paramètres valent θ s'écrit :

$$g_j(y_j / \theta) = \prod_{i=1}^{n_j} \frac{1}{s_i \sqrt{2\pi}} \exp \left\{ -\frac{[C_i - f_i(x_j, \theta)]^2}{2s_i^2} \right\}$$

Sachant que, par hypothèse, l'erreur expérimentale possède une distribution normale, une moyenne nulle, et une variance (s^2).

Si la nature de cette erreur n'est pas connue, la méthode pouvant être utilisée quoique irréaliste, nécessiterait la préparation d'une solution contenant une concentration de médicament $f_i(x_j, \theta)$ que nous doserions plusieurs fois. A partir des valeurs du type y_j , l'histogramme serait construit. Ainsi, au point expérimental y_j , la valeur de l'histogramme serait une évaluation de $g_j(y_j, \theta)$ (Mallet et Trouvin, 1990).

2 - 2 - 2 - 5 Application de ce principe à la méthode non paramétrique

La probabilité d'obtenir les résultats y_j chez l'individu j si les paramètres valent θ s'écrit :

$$g_j(y_j / \theta) = p(y_j / \theta)$$

θ peut prendre plusieurs valeurs $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n$ auxquelles sont associées les probabilités $p(\theta_1), p(\theta_2), \dots, p(\theta_n)$.

Or,

$$p(y_j / \theta_1) = \frac{p(y_j \cap \theta_1)}{p(\theta_1)}$$

$$\Rightarrow \underline{p(y_j \cap \theta_1) = p(y_j / \theta_1) \cdot p(\theta_1)}$$

La probabilité d'obtenir les résultats y_j pour la distribution donnée des paramètres se formule de la façon suivante :

$$p(y_j) = p(y_j \cap \theta_1) + p(y_j \cap \theta_2) + \dots + p(y_j \cap \theta_n)$$

$$p(y_j) = p(y_j / \theta_1) \cdot p(\theta_1) + p(y_j / \theta_2) \cdot p(\theta_2) + \dots + p(y_j / \theta_n) \cdot p(\theta_n)$$

$$p(y_j) = \sum_{k=1}^n p(y_j / \theta_k) \cdot p(\theta_k)$$

$$\underline{p(y_j) = E[p(y_j / \theta)]}$$

Cette dernière équation permet d'exprimer la moyenne des probabilités $p(y_j / \theta)$ sur toutes les valeurs possibles des paramètres.

Avec l'hypothèse de N individus, la vraisemblance totale L est le produit des probabilités individuelles.

$$L = p(y_1) \cdot p(y_2) \dots p(y_N)$$

$$L = E[p(y_1 / \theta)] \times E[p(y_2 / \theta)] \times \dots \times E[p(y_N / \theta)]$$

La méthode du maximum de vraisemblance par N.P.M.L. consiste à déterminer la densité de probabilité des paramètres qui rend maximale la valeur de L.

3 - LES APPLICATIONS DE LA PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION

La pharmacocinétique de population permet d'identifier d'éventuelles sous-populations à risque, et ainsi de calculer les optimisations posologiques nécessaires. Bien que la variabilité prédispose aux effets inattendus, certains médicaments sont particulièrement impliqués dans ce genre de réactions ; il s'agit de molécules à index thérapeutique faible, de biodisponibilité variable, et dont la cinétique peut être non linéaire. L'administration de ces principes actifs se justifie par leur efficacité, mais nécessite une surveillance thérapeutique.

La notion d'adaptation posologique renvoie à la précision de la dose donnée et au rythme auquel elle est administrée afin d'assurer le maintien de l'activité thérapeutique désirée chez des patients cibles pendant toute la durée de leur traitement; et ceci en cherchant à maintenir les concentrations plasmatiques dans la marge thérapeutique. Le but de l'adaptation de posologie est de maximiser le soin et le confort du patient en limitant les sources potentielles d'effets secondaires ou toxiques (Juvin *et al*, 1987).

Les méthodes Bayésiennes sont basées sur la notion de pharmacocinétique de population. Elles nécessitent la détermination préalable des paramètres pharmacocinétiques d'un groupe de malades donnés (patients d'un service hospitalier par exemple). L'estimation Bayésienne des paramètres consiste à combiner l'information globale des paramètres de l'échantillon de population avec une information des paramètres individuels du nouveau patient. Ceci permet une optimisation de la posologie sans multiplication des prélèvements sanguins (Iliadis, 1985 ; Iliadis *et al*, 1985).

Par conséquent, la pharmacocinétique de population tient une place essentielle dans la surveillance thérapeutique (figure 3).

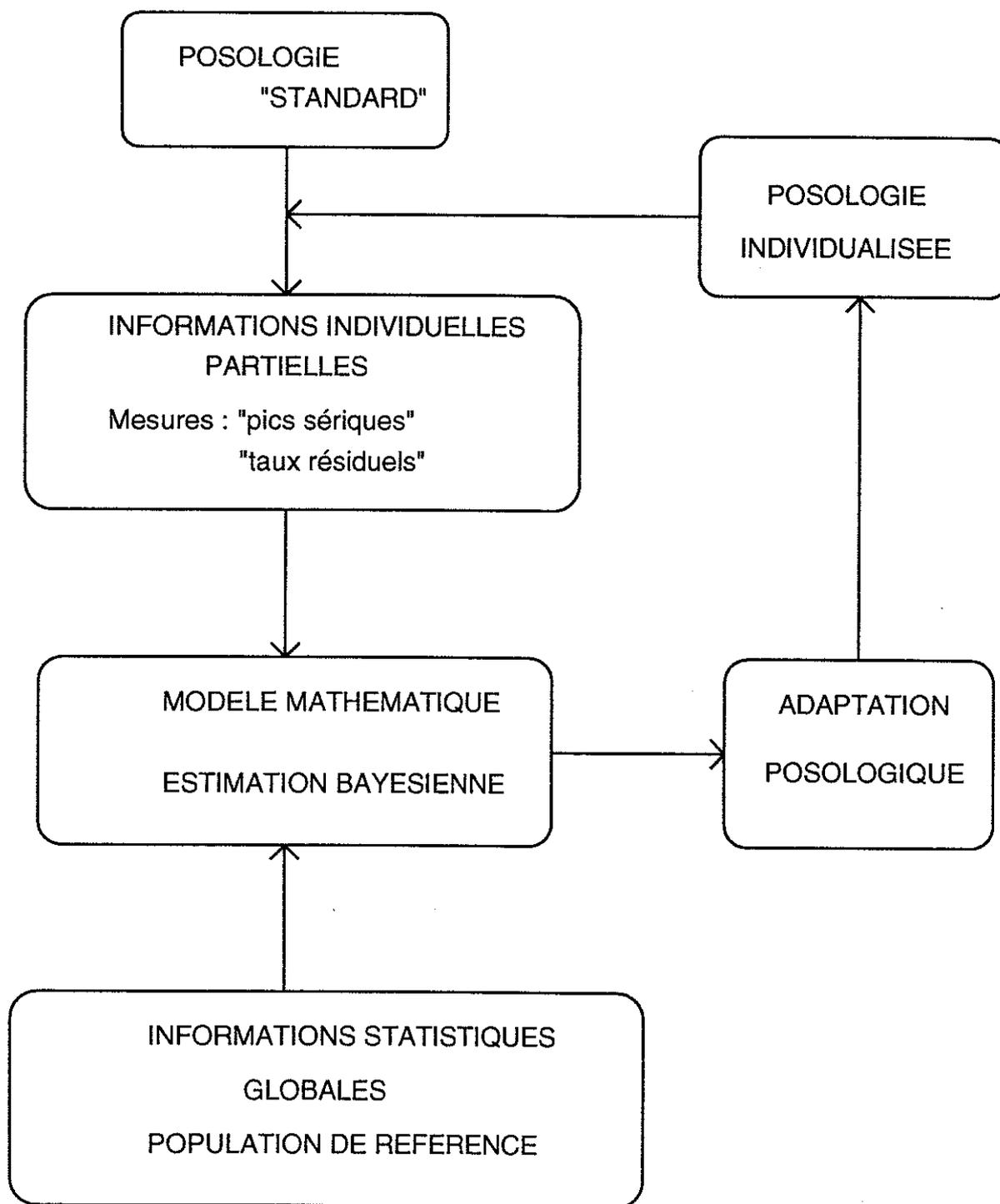


Figure 3

Les différentes étapes de la surveillance thérapeutique

CHAPITRE 2

CONSTITUTION D'UNE POPULATION DE

REFERENCE

I- LES PATIENTS

La population étudiée est issue de malades hospitalisés dans le service de soins intensifs de réanimation du Centre Hospitalier de Limoges. Le tableau I et les annexes I et II ci-joints rassemblent toutes les informations nécessaires sur cette population.

Il s'agit de 40 malades pour lesquels le traitement thérapeutique a nécessité l'utilisation pendant un à vingt trois jours de l'amikacine ; antibiotique de la classe des Aminosides dont la marge thérapeutique étroite a induit une adaptation posologique par le service de Pharmacologie-Toxicologie. L'individualisation du traitement a été réalisée par une méthode Bayésienne, utilisant soit le programme USC PACK, soit le programme PKS. La clairance de la créatinine a été estimée par la méthode de Jelliffe et Jelliffe (1972), et elle a été exprimée en $L.h^{-1}$.

Au total, ce sont deux cent douze concentrations plasmatiques qui ont été analysées par l'algorithme NPEM, utilisant un modèle à un compartiment.

Les pathologies recensées parmi la population sont regroupées dans l'annexe I. On note sept atteintes différentes, l'infection de l'appareil respiratoire est la plus fréquente. Les germes incriminés sont nombreux, le staphylocoque se retrouve le plus souvent mis en cause. Il découle que l'amikacine est choisie pour l'aspect préventif contre ce risque infectieux et pour l'aspect curatif face aux fièvres d'origines infectieuses, après l'identification du germe et la réalisation de l'antibiogramme.

Après l'analyse du tableau I, il est important de constater la disparité de la population. Cette variabilité est caractérisée par l'âge compris dans un intervalle de 17 à 78 ans (moyenne de 51.8 ans), la taille, le poids et l'état de la fonction rénale.

Elle est aussi évidente pour l'évaluation de la posologie initiale d'un patient à un autre. En effet, la posologie de départ fluctue de 6.2 à 28.6 mg/kg/j. Le minimum peut s'expliquer par le fait que l'on ait voulu tenir compte d'une fonction rénale altérée. Par contre le maximum semble excessif car la littérature recommande 15.0 mg/kg/j. Ceci accroît encore l'intérêt pour le clinicien de disposer d'une méthode permettant d'ajuster la posologie.

Tableau I : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Sexe	Age ans	Taille cm	Poids kg	CLcr L . h ⁻¹	nombre de dosages	durée du traitement jours	Posologie initiale mg/kg/j	dose totale g
Total 30 M 10 F					212			
Minimum	17	140	49	0.28	2	1	6.2	1.0
Maximum	78	184	105	9.92	12	23	28.6	22.5
Moyenne	51.8	168.3	72.1	3.98	5.3	8.8	11.1	8.1
Ecart-type	18.2	8.5	12.0	2.30	2.7	4.8	4.3	6.3



II - TECHNIQUES DE DOSAGE

(FPIA : Fluorescence Polarization ImmunoAssay)

1 - INTRODUCTION

Le dosage de l'amikacine peut être pratiqué de différentes manières. La chromatographie en phase liquide à hautes performances reste la méthode de référence, mais elle est trop longue et trop chère pour être employée couramment. C'est la méthode par polarisation de fluorescence (ABBOTT TDX) qui est préférée car elle est rapide, praticable en temps réel et fiable.

2 - PRINCIPE

Les prélèvements de sang, servant aux dosages, sont réalisés trente minutes après la fin de la perfusion, pour le pic sérique, et immédiatement avant l'injection suivante pour le taux résiduel. Des prises de sang ont été éventuellement répétées durant le traitement. Le dosage est immédiat ou retardé, le tube sans héparine est alors conservé à quatre degré Celcius.

Les concentrations de l'amikacine dans le plasma sont déterminées dans le service de Pharmacologie par une méthode immunologique, dont la mesure est basée sur la polarisation de fluorescence (Jolley *et al*, 1981). Le laboratoire utilise des étalonnages sur la gamme de concentrations testées (5 à 40 mg/l), et un coefficient de variation estimé à 6,8 %.

La fluorescéine, molécule de petite taille, excitée par une lumière polarisée, émet une lumière polarisée. D'après la littérature, le degré de polarisation de la lumière émise est inversement proportionnel à l'angle de rotation de cette molécule entre l'instant de l'excitation et celui de l'émission.

La vitesse de rotation des molécules en solution étant d'autant plus importante que celles-ci sont de petite taille, il en résulte que la polarisation de fluorescence augmente avec la taille des molécules ; c'est le cas lorsqu'un médicament couplé à la fluorescéine se lie à son anticorps.

Ainsi, si nous mettons en présence l'amikacine contenue dans le milieu biologique à doser, l'amikacine marquée par la fluorescéine et les anticorps spécifiques de cette aminoglycoside, il s'établit un phénomène de compétition entre l'amikacine marquée et l'amikacine libre, pour occuper un nombre limité de sites sur l'anticorps.

La polarisation de fluorescence résultante est alors d'autant plus importante qu'il y a de molécules d'amikacine couplées à la fluorescéine fixées sur les anticorps, c'est à dire moins d'amikacine dans l'échantillon à doser.

3 - CARACTERISTIQUES RESUMEES

3 - 1 Avantages

- Reproductibilité correcte,
- Volume de prise d'essai très faible (20 microlitres),
- Temps d'analyse très court (environ 20 minutes pour effectuer un dosage),
- Procédé d'analyse entièrement automatique.

3 - 2 Inconvénient

Il est nécessaire de savoir que des interférences peuvent exister, dûes à des analogies de structure de certains aminosides.

III - LE LOGICIEL

1 - INTRODUCTION

USC*PACK version 9.0 a été développé par le Laboratoire de Pharmacocinétique appliquée de l'Université de Californie du Sud (Professeur R. JELLIFFE) et le Service pharmaceutique de l'Hôpital gériatrique Antoine Charial à Lyon (Docteur P. MAIRE).

Ce logiciel fonctionne sur micro-ordinateur compatible IBM et nécessite un processeur de type 486 DX, DOS 5, 2 mégaoctets de mémoire centrale et au moins 600 kilo-octets de mémoire conventionnelle libre.

Ce logiciel se compose de plusieurs programmes parmi lesquels :

- PASTRX pour la constitution des fichiers patients,
- MB pour l'adaptation de posologie par la méthode bayésienne,
- MLS pour l'ajustement des modèles pharmacocinétiques par régression non linéaire,
- NPEM pour la détermination des paramètres de population.

Ce travail a nécessité l'utilisation des programmes PASTRX et NPEM, ainsi que le développement de petits programmes additionnels que nous donnons dans l'annexe III.

2 - ENVIRONNEMENT

Les programmes cliniques USC*PACK PC (Jelliffe *et al*, 1992) sont utilisés pour une population issue de réanimation afin d'établir un contrôle adaptatif optimal

concernant les thérapeutiques par l'amikacine. Le programme MB qui opère une adaptation posologique par la méthode Bayésienne, nécessite la réalisation de fichiers regroupant toutes les caractéristiques des patients de cette population. Ces fichiers patients (fichiers d'extension *.MB) sont réalisés par le programme PASTRX. La détermination de la distribution statistique des paramètres pharmacocinétiques dans la population étudiée ne nécessitera qu'une seule étape grâce à une méthode statistique non paramétrique NPEM (Schumitzky, 1990). Cette technique a déjà été appliquée à la gentamicine dans une population pédiatrique (Dodge *et al*, 1991) et à l'amikacine chez des patients âgés (Maire *et al*, 1992).

3 - METHODES

3 - 1 - Réalisation de fichiers patients

Comme l'indique la figure 4, le programme PASTRX constitue ces fichiers de données en prenant en compte notamment :

- l'identification du patient avec son âge, son sexe, sa taille et jusqu'à 99 poids différents.
- la créatininémie
- les doses administrées
- les concentrations sériques successives.

Après avoir estimé les clairances de la créatinine correspondantes, il calculera, par interpolations linéaires successives, les clairances et les poids du patient pour toutes les doses administrées.

Figure 4

CONSTITUTION D'UN FICHIER DE DONNEES (programme PASTRX)

Données nécessaires :

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Sexe- Age- Taille- Poids- Masse musculaire (en % normale)- Créatinines sériques | } | <p>estimation de la clairance de la créatinine
(CL_{cr}) pour chaque dose, exprimée en L/min
pour 1.73 m² de surface corporelle.</p> |
| <ul style="list-style-type: none">- Doses administrées- Voie d'administration (IV ou IM)- Dosages plasmatiques- CMI du germe | | |

3 - 2 L'algorithme non paramétrique E.M.

3 - 2 - 1 Introduction

La détermination de la distribution des paramètres pharmacocinétiques de la population étudiée a nécessité l'emploi du programme NPEM qui se sert de l'algorithme non paramétrique E.M. développé par Schumitzky (1990). Cette méthode calcule les fonctions de densité de probabilité des paramètres et permet une modélisation de la population (Mallet 1986).

Il est à noter que dans la version actuelle du programme NPEM, les modèles employés ne sont qu'à un seul compartiment. Est-ce un handicap ? Nous serons amené à

répondre lorsque notre travail aura abouti. Mais, dès à présent, avec les résultats obtenus antérieurement, il peut être raisonnable de se baser sur le modèle monocompartimental pour suivre et analyser la cinétique de l'amikacine.

3 - 2 - 2 Le modèle à un compartiment

Le modèle pharmacocinétique est une représentation de la réalité biologique. Il permet de déduire les paramètres cinétiques utiles afin, dans une ultime phase, d'adapter la posologie. Le compartiment est un espace virtuel de distribution dans lequel le médicament est instantanément réparti. Ainsi, l'organisme est réduit à un seul compartiment de volume V_d .

Ce modèle est représenté par la figure 5 où nous considérons une voie d'entrée avec une constante d'absorption notée k_a et une voie de sortie avec une constante d'élimination notée k_{el} . Après une administration intraveineuse rapide, le médicament sera éliminé selon un processus monoexponentiel d'ordre 1 (figure 6). De ce fait, le logarithme des concentrations plasmatiques de l'amikacine peut être représenté graphiquement en fonction du temps par une droite dont la pente varie comme la constante d'élimination (figure 7). L'équation suivante permet le calcul de la concentration plasmatique pour un instant t :

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

Avec C_0 : concentration maximale (fin de perfusion).

Dans ce modèle, la demi-vie notée $t_{1/2}$ qui est l'intervalle de temps durant lequel la concentration d'amikacine est réduite de moitié, est indépendante de la concentration initiale. Elle se calcule de la manière suivante :

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

Le volume apparent de distribution noté V_d reflète la taille du compartiment, et la clairance totale exprimée par CL représente le volume totalement débarrassé de la substance par unité de temps. D'où :

$$CL = V_d \cdot k_{el}$$

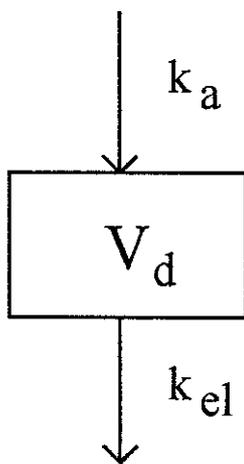


Figure 5

Modèle à un compartiment

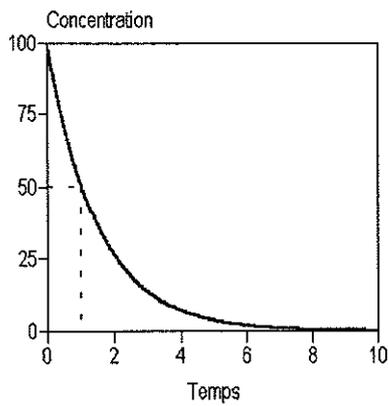


Figure 6

Représentation sur échelle cartésienne
de la décroissance de la concentration
plasmatique (après injection IV)

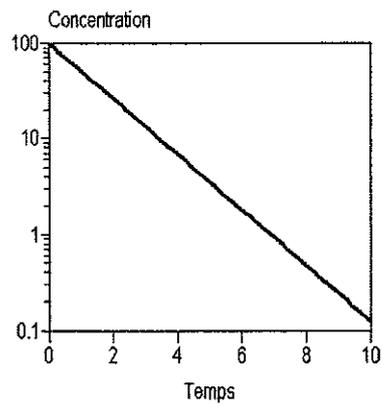


Figure 7

Représentation sur échelle semi-logarithmique
de la décroissance de la concentration
plasmatique (après injection IV)

3 - 2 - 3 Les paramètres utilisés

Si nous considérons l'anatomie dans son ensemble, il apparaît clairement qu'une substance, introduite dans le système circulatoire par intraveineuse, sera éliminée par un effet épurateur rénal et extrarénal. Soit :

$$k_{el} = k_i + k_r \quad (1)$$

Avec : - k_{el} , la constante d'élimination exprimée en h^{-1} .

- k_i , la constante d'élimination non rénale (« intercept »).

- k_r , la constante d'élimination rénale.

De la même manière, nous pouvons appliquer la formule (1) aux clairances qui s'expriment en $L.h^{-1}$:

$$CL = C_i + C_r \quad (2)$$

- Avec : - CL, la clairance totale ;
- C_i , la clairance non rénale
- C_r , la clairance rénale.

Sachant que la clairance rénale d'une molécule est proportionnelle à la clairance de la créatinine (CL_{cr}), nous pouvons écrire :

$$CL = C_i + C_s \cdot CL_{cr} \quad (3)$$

C_s est donc le rapport de la clairance rénale de l'amikacine à la clairance de la créatinine.

Par analogie :

$$k_{el} = k_i + k_s \cdot CL_{cr}$$

Nous avons retenu comme paramètres utiles pour l'étude :

- V_d : Volume de distribution (L) ;
- CL : Clairance totale de l'amikacine ($L.h^{-1}$) ;
- V_s : Volume de distribution rapporté au poids corporel ($L.kg^{-1}$) ;
- C_s : Clairance rénale de l'amikacine rapportée à la clairance de la créatinine (sans unité) ;
- k_{el} : Constante d'élimination de l'amikacine (h^{-1}) ;
- k_s : Constante d'élimination rénale de l'amikacine rapportée à la clairance de la créatinine (h^{-1}).

Parmi les associations intéressantes, nous avons étudié quatre couples de paramètres :

- CL et V_d
- C_s et V_s
- k_{el} et V_d
- k_s et V_s

Pour l'estimation des paramètres k_s ou C_s , nous avons utilisé la valeur constante $k_i = 0,00693 \text{ h}^{-1}$ donnée dans le logiciel USC*PACK.

3 - 2 - 4 Mode d'utilisation du programme NPEM

Pour débiter le programme, il suffit d'introduire à l'écran le nom NPEM comme le montre l'exemple d'utilisation joint dans l'annexe IV où toutes les étapes sont représentées.

Avant de commencer les calculs, le programme nous impose de répondre à une succession d'interrogations.

Il faut préciser le format dans lequel se trouvent les fichiers de données. Il s'agit soit du format ADAPT, soit du format USC PACK (fichiers *.MB). Dans ce dernier cas, les fichiers sont automatiquement convertis au format ADAPT. Dans ce format, le nom des fichiers doit comporter un préfixe de cinq lettres et trois lettres d'extension. D'où, pour notre étude, le nom d'AMIKA001.REA.

Le programme permet l'utilisation de 999 fichiers, 001 étant le numéro du premier fichier. Par conséquent, le nombre de fichiers de données que nous désirons analyser, doit être indiqué. Il correspond au nombre de patients recensés (40).

Les questions suivantes portent dans un premier temps sur le choix des paramètres, à savoir sur les quatre couples composés que nous avons détaillés précédemment, et de leurs constantes associées. Dans un deuxième temps, elles concernent les représentations graphiques que nous obtiendrons après les itérations. Dans tous les cas, le programme fixe une grille constituée d'un réseau de 30 x 30 points (900) dont les limites sont définies par essais successifs. Le but est de couvrir l'ensemble de la surface des paramètres.

Cette grille permettra le calcul de la fonction de densité de probabilité conjointe correspondant à la fréquence d'apparition pour une valeur de la variable cinétique.

Ce calcul sera réalisé pour chaque valeur. Ainsi, le programme recherche la valeur représentant la hauteur relative de la figure tridimensionnelle de la fonction de densité de probabilité conjointe. Cette valeur dépendra des limites numériques des paramètres, et de ce fait pourra varier en prenant aussi bien de petites valeurs (1) que de grandes (50 000). Il est donc important de souligner que l'axe vertical de la figure tridimensionnelle est la densité relative de probabilité en chaque point de cette figure.

Nous aurons l'option d'examiner la représentation graphique de chaque paramètre, et la figure tridimensionnelle du couple formé par les paramètres à la fin de tous les cycles ainsi qu'après une seule itération pour pouvoir éventuellement redéfinir les limites. De plus, à l'issue de la dernière itération, nous obtiendrons à l'écran l'estimation de la fonction de densité de probabilité marginale de chaque paramètre avec les résultats de tous les calculs concernant la moyenne, la médiane, l'écart-type, le coefficient de variation, l'asymétrie, l'aplatissement, et le coefficient de corrélation entre les deux paramètres.

Par la suite, nous devons sélectionner le nombre maximum d'itérations ; nous en indiquons généralement cent, bien que vingt à trente suffisent en pratique.

Ainsi, le programme NPEM permet d'étudier itérativement toutes les données des fichiers patients. Chaque cycle affine la valeur du logarithme de la fonction de vraisemblance. Alors, nous devons entrer la valeur d'arrêt des itérations qui est définie par la différence minimale entre deux valeurs successives du logarithme de la vraisemblance. Pour notre étude, nous avons choisi la valeur 0,01.

3 - 2 - 5 Avantages du programme NPEM

Les calculs réalisés par le programme NPEM peuvent s'effectuer avec un nombre restreint de prélèvements par malade puisqu'un seul dosage suffit. Il s'agit d'un point essentiel permettant de diminuer les erreurs de manipulations, et d'accroître la vitesse d'obtention des résultats.

Dans ce programme, la densité de probabilité des variables pharmacocinétiques n'est pas censée suivre la distribution gaussienne qui ne prend en compte que la moyenne et l'écart-type. Mais, NPEM permet de se rapprocher d'une loi normale, en sélectionnant méticuleusement certains paramètres, sans avoir les erreurs de celle-ci. Ainsi, nous ne sommes pas sous la dépendance d'une moyenne faussée par de grandes valeurs dans une distribution non symétrique qui empêcherait de visualiser des faibles ou des fortes valeurs atypiques. Par conséquent, dans l'optique de la méthode bayésienne qui n'utilise que la moyenne et l'écart-type, il est très intéressant d'opter pour la méthode NPEM.

IV - RESULTATS

1 - TABLEAUX ET REPRESENTATIONS GRAPHIQUES

Toutes les caractéristiques des distributions concernant les quatre couples de paramètres sont regroupées dans le tableau II. Cependant, il est nécessaire de préciser quelques notions.

Notamment, nous avons choisi de considérer la médiane afin de connaître le nombre qui coupe en deux parties quantitativement égales une distribution. Pour quantifier la dispersion d'une distribution, nous avons pris comme paramètre le coefficient de variation ; il s'agit de l'écart-type rapporté à la moyenne. Puis, deux autres coefficients ont été indispensables :

- le coefficient d'asymétrie nous permettra d'apprécier la symétrie d'une distribution autour de sa moyenne :

Si ce coefficient = 0, la distribution est symétrique

Si ce coefficient > 0, la distribution est asymétrique, elle est déplacée vers la droite ;

Si ce coefficient < 0, la distribution est asymétrique, elle est déplacée vers la gauche.

- le coefficient d'aplatissement nous permettra d'apprécier la normalité d'une distribution :

Si ce coefficient = 3, l'aplatissement est le même que celui de la loi normale ;

Si ce coefficient > 3, la distribution est moins aplatie ;

Si ce coefficient < 3, la distribution est plus aplatie.

Tableau II. Distributions statistiques des paramètres pharmacocinétiques de l'amikacine pour les 40 patients hospitalisés, estimées par l'algorithme NPEM.

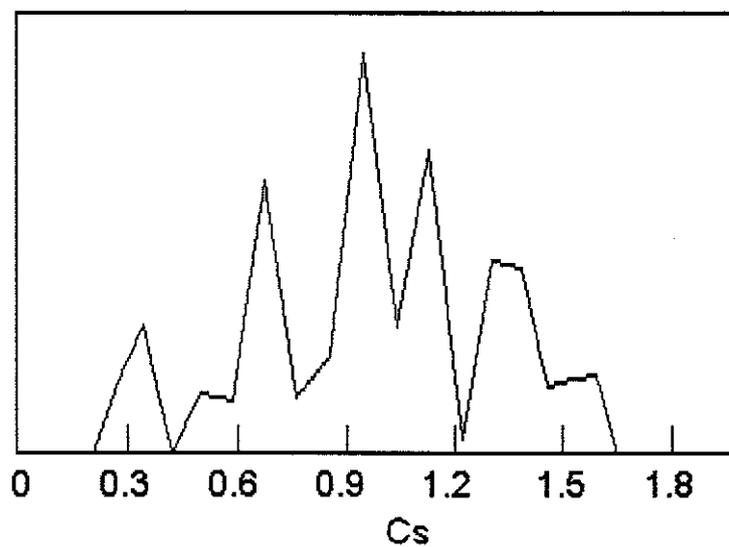
Paramètre	Moyenne	Médiane	E.type	CV %	Asym.	Aplat.	Corrél.
CL L.h ⁻¹	4.500	3.811	3.122	69.4	0.872	3.556	0.3212
V _d L	25.572	23.872	7.045	27.6	0.573	3.284	
C _s	0.981	0.955	0.332	33.9	-0.365	2.397	0.4397
V _s L.kg ⁻¹	0.371	0.360	0.103	27.8	-0.678	3.512	
k _{el} h ⁻¹	0.177	0.152	0.111	62.6	0.507	2.891	-0.1321
V _d L	25.722	20.890	6.920	26.9	0.545	3.049	
k _s L ⁻¹	0.040	0.036	0.015	37.2	0.121	2.589	-0.3035
V _s L.kg ⁻¹	0.370	0.360	0.099	26.8	-0.690	3.089	

Dans ce tableau, nous avons noté :

- E.type pour Écart-type ;
- C.V pour Coefficient de Variation ;
- Asym. pour Asymétrie ;
- Aplat. pour Aplatissement ;
- Corrél. pour Coefficient de Corrélation.

Les figures suivantes donnent les distributions de Cs et de Vs.

densité de probabilité



densité de probabilité

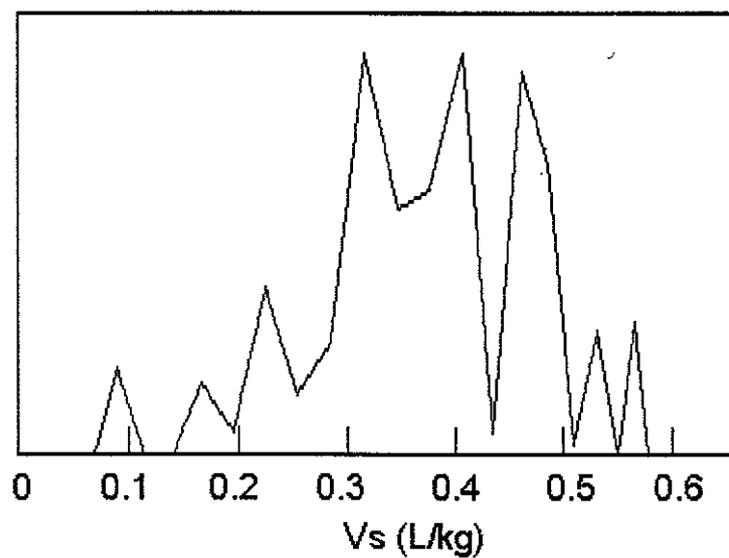


Figure 8

Distribution de Cs et de Vs

2 - LES PARAMETRES D'ELIMINATION

La clairance totale (CL) de l'amikacine présente une moyenne de 4.5 L.h^{-1} et une médiane de 3.8 L.h^{-1} avec une grande variation interindividuelle (CV = 69%) et une déviation marquée par rapport à la distribution gaussienne. En effet, nous obtenons une asymétrie et un aplatissement respectivement de 0,87 et de 3.56, tandis qu'ils seraient de 0 et de 3 pour une distribution normale.

Si l'on exprime la clairance rénale de l'amikacine comme une fraction de la clairance de la créatinine (C_S), tout en traitant la clairance non rénale comme une constante, on observe une réduction à la fois de la dispersion et de l'asymétrie des résultats. La valeur de la médiane de C_S est très proche de l'unité, indiquant que pour la plupart des patients la clairance rénale de l'amikacine est appréciée de manière satisfaisante par la clairance de la créatinine.

Cependant, il existe une variation résiduelle de 34% qui ne peut pas être expliquée par des différences sur la fonction rénale. La valeur négative de l'asymétrie (-0.37) signifie que la distribution est légèrement déviée vers les basses valeurs comme le montre la figure 8.

L'utilisation de la constante d'élimination (k_{el} ou k_S) au lieu de la clairance entraîne une moindre déviation par rapport à la distribution gaussienne. Toutefois, la distribution de k_S est légèrement plus dispersée (CV = 37%) que celle de C_S .

3 - LES PARAMETRES DE DISTRIBUTION

Le volume de distribution (V_d) de l'amikacine présente une valeur moyenne de 26 L. La valeur de la médiane varie peu (21-24 L) selon le choix du paramètre d'élimination

(CL ou k_{el}). Le coefficient de variation (27%) indique que le volume de distribution varie moins que la clairance parmi la population.

A en juger par l'asymétrie et l'aplatissement, nous avons une petite déviation par rapport à la distribution gaussienne. Si nous considérons le volume de distribution rapporté au poids corporel total (V_s), nous ne réduisons pas la dispersion. Par contre, nous changeons le signe de l'asymétrie, indiquant que la distribution de V_s est déviée vers les basses valeurs. Ceci est apparent sur la figure 9.

Par ailleurs, quel que soit le paramétrage utilisé, il n'y a pas de corrélation significative entre les paramètres de distribution et d'élimination.

V - DISCUSSION

La clairance rénale de l'amikacine estimée par la méthode NPEM pour des patients hospitalisés dans le service de Réanimation ($C_s = 0.955 \pm 0.32$) ne diffère que légèrement de la valeur de la population de référence donnée par le programme PKS ($C_s = 0.815 \pm 0.33$).

Cependant, le volume de distribution ($V_s = 0.36 \pm 0.10 \text{ L.kg}^{-1}$) a été augmenté par comparaison avec les valeurs de référence données à la fois par les programmes USC et PKS ($V_s \approx 0.25 \pm 0.07 \text{ L.kg}^{-1}$). Une augmentation du volume de distribution des aminosides a déjà été observée pour des patients hospitalisés dans un service de soins intensifs après un acte chirurgical (Reed et al, 1989 ; Rodvold et al, 1990 ; Trigriner et al, 1990) et a été attribuée à une modification de la perméabilité microvasculaire (Reed et al, 1989).

Bien qu'il soit classique de rapporter le volume de distribution des aminoglycosides au poids corporel, notre étude ne montre pas de corrélation entre ces deux paramètres.

En dépit des grandes différences de poids et de fonction rénale au sein de la population, la distribution des paramètres pharmacocinétiques est relativement homogène, et ne diffère que très légèrement de la distribution normale. Ce résultat est important puisque la méthode d'estimation bayésienne utilise seulement la moyenne et l'écart-type des paramètres pharmacocinétiques dans une population de référence.

Nous avons continué ce travail en employant la population de référence créée par NPEM pour prédire les concentrations plasmatiques d'amikacine dans un autre groupe de malades, après une estimation bayésienne à partir de deux prises de sang. Les résultats sont rapportés dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 3

EVALUATION DE LA PORTEE PREDICTIVE DE

CETTE

POPULATION DE REFERENCE

I - INTRODUCTION

Les paramètres de la population déterminés par l'algorithme NPEM à partir de 40 patients ont été introduits dans le programme PKS qui n'utilise que le paramétrage Cs/Vs. La portée prédictive de cette population a été évaluée sur un second groupe constitué de 29 patients.

Pour chaque patient, la pharmacocinétique de l'amikacine a été déterminée par la méthode Bayésienne à partir de deux prises de sang pratiquées après la première administration. Les valeurs prédites ont alors été comparées avec les concentrations mesurées durant la même période.

Nous avons analysé un total de trente-trois pics sériques réalisés trente minutes après la fin de la perfusion et un total de trente taux résiduels effectués huit à vingt-quatre heures après la fin de la perfusion.

Dans cette analyse, nous nous sommes attachés à définir le biais et la précision. Cette évaluation a été déterminée d'après Sheiner et Beal (1981).

II - LES PATIENTS

Pour notre étude, nous avons considéré un groupe de 29 patients qui étaient hospitalisés dans le service de soins intensifs de Réanimation du Centre hospitalier de Limoges. Ils avaient entre 21 et 84 ans avec une moyenne à 53.6 ans. La grande majorité étaient de sexe masculin.

Ces malades ont reçu de l'amikacine par des perfusions en intraveineuse de trente minutes pour différentes maladies infectieuses. Les caractéristiques de ces patients sont données dans le tableau III.

Tableau III : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Sexe	Age	Taille	Poids	CLcr	Posologie	Posologie
	ans	cm	kg	L . h ⁻¹	mg/24h	mg/kg/j
Total 25 M 4 F						
Minimum	21	154	33	1.16	500	5.6
Maximum	84	194	105	12.54	1625	30.3
Moyenne	53.6	173.0	72.7	5.5	996.6	14.4
Ecart-type	18.5	10.0	14.8	2.6	308.6	5.8

III - METHODE

Les sujets étudiés forment un groupe ou des groupes sélectionnés, car représentatifs d'une condition physiopathologique correspondant à une thérapeutique. Pour un même sujet, nous disposerons d'une série d'observations (c_j). Nous chercherons alors à estimer les paramètres du modèle pharmacocinétique tels que les valeurs théoriques ou prédites ($c_{(ti)}$) soient très proches des valeurs observées.

Afin de mener à bien l'estimation de ces paramètres, nous devons tenir compte de l'erreur existante. De ce fait, la méthode statistique utilisée repose sur l'évaluation de l'erreur de prévision, le biais, et la précision.

Ainsi, nous pouvons écrire pour chaque point :

$$c_i = c_{(t)} + e_i \quad (4)$$

Avec :

- c_i pour les concentrations plasmatiques observées d'un sujet au temps t.

- $c_{(t)}$ pour les concentrations plasmatiques théoriques d'un sujet au temps t.

- e_i pour le bruit de la mesure qui tire son origine des erreurs expérimentales diverses (analytique et échantillonnage) mais aussi des phénomènes secondaires non pris en compte par le modèle .

L'équation (1) peut s'écrire différemment :

$$e_i = c_i - c_{(t)} \quad (5)$$

L'estimation sera donnée avec un biais que nous obtiendrons par le calcul de la moyenne de l'erreur pour un nombre n de dosages effectués. D'où :

$$\text{moyenne} = \bar{e} = \frac{\sum e_i}{n}$$

Le biais nous donnera le signe de la distribution.

Nous définissons l'écart-type de l'erreur par :

$$S = \sqrt{\frac{\sum (e_i - \bar{e})^2}{n-1}}$$

Donc pour l'écart-type de la moyenne, l'estimation se formulera par :

$$S' = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Le théorème de convergence vers la loi normale indique que la moyenne d'un échantillon extrait d'une population quelconque est distribuée selon une loi pratiquement normale quand la taille de l'échantillon est suffisamment grande.

A partir de quelle valeur de n pouvons nous considérer que la distribution de la moyenne est pratiquement normale ?

En fait, cela dépend de la nature de la distribution de X. Si elle est normale, la moyenne sera distribuée selon une loi normale quelle que soit la valeur de n. Si la distribution de X s'éloigne de la loi normale, il faut prendre des valeurs limites de n plus élevées, d'autant plus que l'écart de la distribution de X à la normalité est plus important. D'après la littérature, nous considérons que pour les distributions rencontrées dans la pratique courante de la biologie ou de la médecine, nous pouvons admettre qu'à partir de $n \geq 30$ la moyenne d'un échantillon est distribuée de façon sensiblement normale.

Nous pouvons déterminer l'intervalle de confiance noté I, c'est à dire définir entre quelles limites se situe la moyenne avec une probabilité donnée :

$$I = \left[\bar{e} - z \cdot \frac{S}{\sqrt{n}} , \bar{e} + z \cdot \frac{S}{\sqrt{n}} \right]$$

La valeur de z , variable normale centrée réduite, correspondant à la probabilité de 0.95 est de 1.96. A 95%, l'intervalle de confiance de la moyenne est :

$$I = \left[\bar{e} - 1.96 \cdot \frac{S}{\sqrt{n}}, \bar{e} + 1.96 \cdot \frac{S}{\sqrt{n}} \right]$$

Ou,

$$I = \left[\bar{e} - 1.96 \cdot S', \bar{e} + 1.96 \cdot S' \right]$$

Par ailleurs, la méthode utilisera le critère de précision défini par la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne (root mean squared prediction error, RMSE) :

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum e_i^2}{n}}$$

IV - LES RESULTATS

Le paramétrage C_s/V_s , qui donne les plus faibles dispersions, a été choisi pour évaluer la portée prédictive de l'algorithme NPEM. La population est définie par les valeurs de la médiane et les coefficients de variation de C_s et V_s , pour une valeur fixée de C_i (0.16 L.h^{-1}).

Cette population de référence a été introduite dans le programme PKS et sera utilisée pour prédire sur trois jours les concentrations plasmatiques d'amikacine des 29 patients considérés. Nous obtenons les résultats après ajustement bayésien sur deux prises de sang.

L'analyse des tableaux nous informe que la portée prédictive de la population est bonne. En effet, nous ne notons pas de biais significatif, car l'intervalle de confiance à

95% contient la valeur zéro. De plus, la précision obtenue est de 2.9 mg/L pour les pics sériques et de 0.5 mg/L pour les valeurs des taux résiduels.

Dans les tableaux IV et V, nous avons noté :

- SEM pour Ecart-Type de la moyenne ;
- Int. conf. pour Intervalle de confiance ;
- Ecart pour la différence entre la valeur

prévue et celle observée.

Sur les figures 9 et 10, nous avons mis en évidence la bissectrice de la distribution. Chaque petit rectangle noir représente un patient.

V - DISCUSSION

La portée prédictive est tout à fait acceptable d'un point de vue pratique. De plus, elle confirme les résultats d'une étude antérieure (Kisor et al, 1992) montrant la capacité de l'algorithme NPEM à fournir des valeurs d'une population de référence utilisables par la méthode bayésienne lors d'un traitement par les aminosides.

A l'heure actuelle, la méthode NPEM est limitée par des modèle à un compartiment. Dans ce travail, l'influence de la phase précoce de distribution de l'amikacine (Leng et al, 1979) a été minimisée par la prise du premier échantillon sanguin ("pic sérique") trente minutes après la fin de la perfusion.

Puisque une version à deux compartiments est en cours de développement, il sera intéressant de comparer les performances prédictives des deux modèles.

Tableau IV : Portée prédictive de la population définie par l'algorithme NPEM, après estimation bayésienne à partir de deux prises de sang, vis à vis des "pics sériques".

PICS SERIQUES

N° de dosage	Observé	Prévu (2)	Ecart	Ecart ²
1	12,2	14,3	2,1	4,4
2	14,3	17,0	2,7	7,3
3	21,1	20,1	-1,0	1,0
4	21,9	21,8	-0,1	0,0
5	22,0	21,8	-0,2	0,0
6	24,5	23,0	-1,5	2,3
7	24,6	25,8	1,2	1,4
8	25,0	21,4	-3,6	13,0
9	25,7	20,6	-5,2	26,8
10	26,0	27,5	1,5	2,3
11	27,0	28,1	1,1	1,2
12	27,0	22,3	-4,7	21,6
13	27,3	30,5	3,2	10,2
14	27,7	33,0	5,3	28,1
15	28,0	27,3	-0,7	0,5
16	28,4	29,9	1,5	2,3
17	28,5	27,5	-1,0	1,0
18	28,6	28,7	0,1	0,0
19	30,3	27,8	-2,5	6,3
20	31,0	29,2	-1,8	3,2
21	31,3	26,4	-4,8	23,5
22	31,8	30,1	-1,7	2,9
23	32,1	31,6	-0,5	0,3
24	32,4	30,4	-2,0	4,0
25	32,8	33,2	0,4	0,2
26	33,0	30,0	-3,0	9,0
27	33,7	31,5	-2,2	4,9
28	35,6	39,3	3,7	13,7
29	35,8	33,4	-2,4	5,7
30	38,0	39,6	1,6	2,6
31	40,1	38,1	-2,0	4,0
32	40,4	44,6	4,2	17,6
33	44,3	36,9	-7,4	54,2
Moyenne	29,2		-0,6	
Ecart-type			2,9	
SEM			0,5	
Int. conf.			-1,6	
			0,4	
Moyenne				8,3
Précision				2,9

Figure 9

Représentation graphique de la portée prédictive de la population de référence vis à vis des "pics sériques".

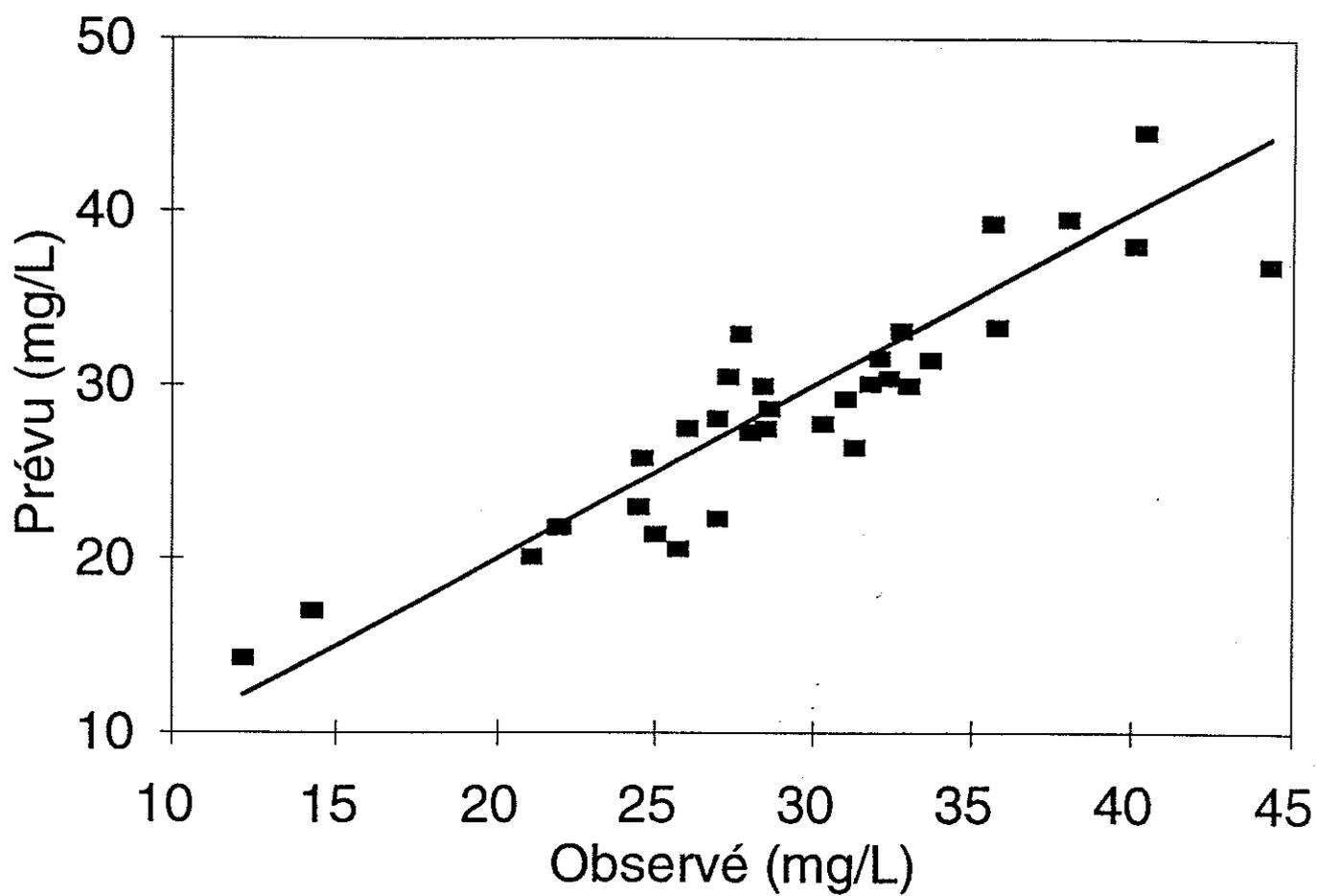


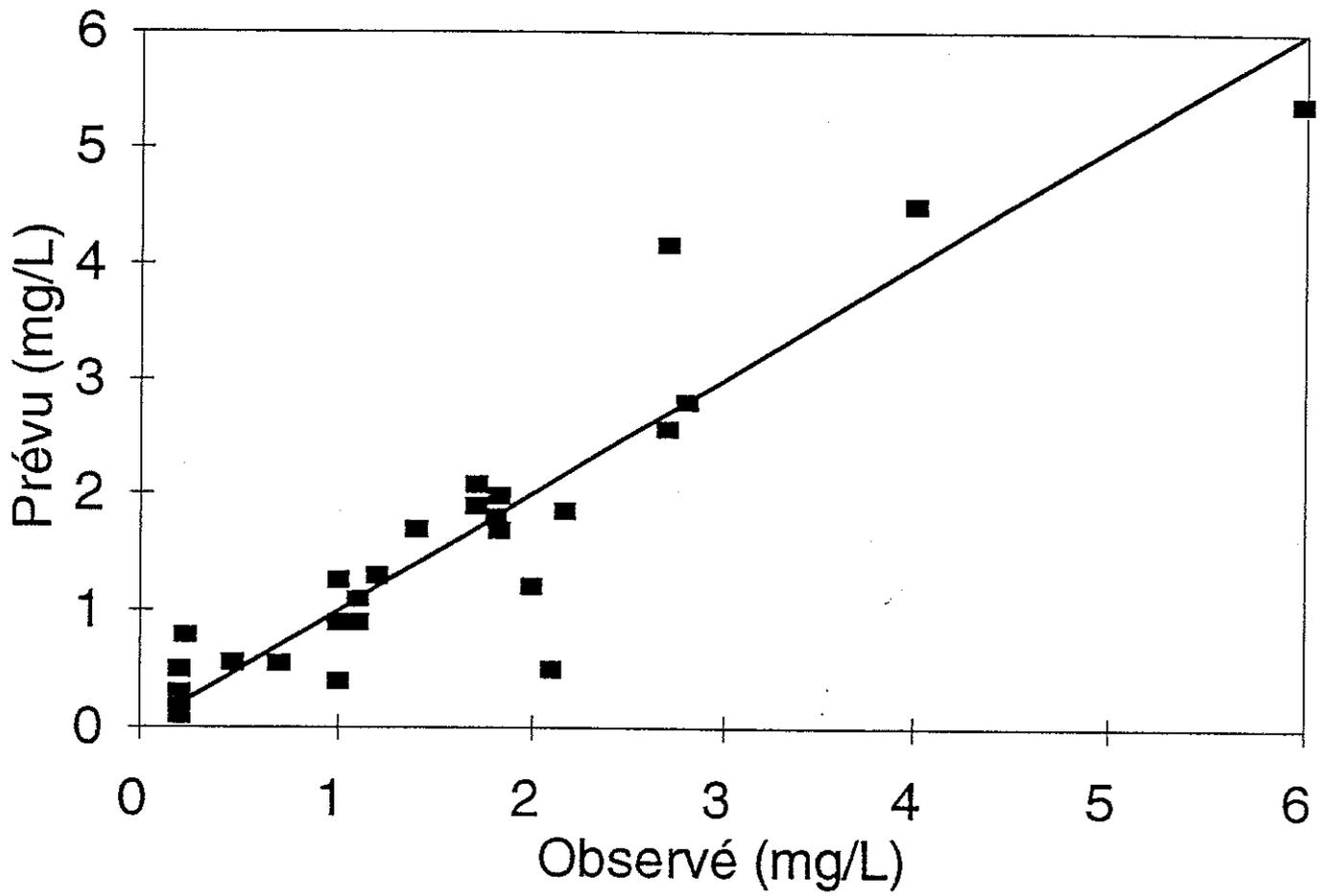
Tableau V : Portée prédictive de la population définie par l'algorithme NPEM, après estimation bayésienne à partir de deux prises de sang, vis à vis des "taux résiduels".

TAUX RESIDUELS

N° de dosage	Observé	Prévu (2)	Ecart	Ecart ²
1	0,2	0,2	0,0	0,0
2	0,2	0,3	0,1	0,0
3	0,2	0,1	-0,1	0,0
4	0,2	0,2	0,0	0,0
5	0,2	0,2	0,0	0,0
6	0,2	0,5	0,3	0,1
7	0,2	0,2	0,0	0,0
8	0,2	0,8	0,6	0,3
9	0,5	0,6	0,1	0,0
10	0,7	0,6	-0,1	0,0
11	1,0	0,9	-0,1	0,0
12	1,0	0,4	-0,6	0,4
13	1,0	1,3	0,3	0,1
14	1,1	0,9	-0,2	0,0
15	1,1	1,1	0,0	0,0
16	1,2	1,3	0,1	0,0
17	1,4	1,7	0,3	0,1
18	1,7	2,1	0,4	0,1
19	1,7	1,9	0,2	0,0
20	1,8	1,8	0,0	0,0
21	1,8	1,7	-0,1	0,0
22	1,8	2,0	0,2	0,0
23	2,0	1,2	-0,8	0,6
24	2,1	0,5	-1,6	2,6
25	2,2	1,9	-0,3	0,1
26	2,7	4,2	1,5	2,1
27	2,7	2,6	-0,1	0,0
28	2,8	2,8	0,0	0,0
29	4,0	4,5	0,5	0,3
30	6,0	5,4	-0,6	0,4
Moyenne	0,9		-0,0	
Ecart-type			0,5	
SEM			0,1	
Int. conf.			-0,2	
			0,2	
Moyenne				0,2
Précision				0,5

Figure 10

Représentation graphique de la portée prédictive de la population de référence vis à vis des "taux résiduels".



CONCLUSION

Cette étude nous a permis de montrer que la caractérisation de la variabilité pharmacocinétique d'un médicament est indispensable pour une compréhension nécessaire et suffisante de ses effets et l'optimisation de son utilisation. Après l'analyse rétrospective des données du suivi thérapeutique, la pharmacocinétique de population contribue à une meilleure détection des facteurs de risque pour un patient et à une adaptation posologique plus précise dès le début du traitement. Nous pouvons alors rationaliser l'usage des médicaments qui possèdent une grande variabilité interindividuelle couplée à une fenêtre thérapeutique étroite.

Ainsi, les résultats de notre étude nous confirment la validité du programme PKS. Par conséquent, la méthode utilisée est fiable. La surveillance thérapeutique des patients sous amikacine contribuera à une adaptation posologique individualisée et à une diminution du risque de toxicité du traitement. La posologie peut être déterminée chez des patients dont les caractéristiques varient au cours du temps.

La méthode NPEM est basée sur un modèle mathématique à un compartiment. Mais, il résulte que pour analyser la pharmacocinétique de l'amikacine, l'utilisation d'un modèle à deux compartiments serait plus adaptée chez des patients en réanimation. En effet, nous pourrions définir une décroissance rapide des concentrations observées après administration en intraveineuse, correspondant à une phase de distribution durant laquelle le médicament diffuse rapidement du compartiment central vers les tissus ou compartiment périphérique. Dans ce dernier, le médicament diffuse très lentement.

La deuxième phase de décroissance plus lente ou phase d'élimination signifie le relargage du médicament à partir du compartiment périphérique. Nous pouvons considérer également que l'élimination débute dès l'administration.

En effet, la demi-vie de l'amikacine lors de la phase de distribution est de l'ordre de 2.5 heures alors que celle correspondant à la phase d'élimination est de 50 heures.

Cette valeur importante témoigne de l'accumulation de l'amikacine dans l'organisme et impose la considération d'un modèle à deux compartiments.

En résumé, dans le cadre de l'adaptation posologique, la portée prédictive de notre population de référence sera affinée lorsque nous aurons la possibilité de travailler, d'une part avec des méthodes incluant un modèle bi-compartimental, et d'autre part à partir des densités de probabilité obtenues avec l'algorithme NPEM au lieu de n'utiliser que la moyenne et l'écart-type.

ANNEXES

Annexe I : Mise en évidence de la relation connue entre le germe incriminé et la localisation de la pathologie dans la population étudiée.

Germes	Staph.	Pyoc.	Pneu.	Pseud.	Esch.	Cocc.	List.	
Localisations								
Respiratoire	13	1	1	1				16
digestive	2				2			4
cardiaque						1		1
septicémie	4		1				1	6
	19	1	2	1	2	1	1	27

Avec comme germes : Staph. pour Staphylocoque ;

Pyoc. pour Pyocyanique ;

Pneu. pour Pneumocoque ;

Pseud. pour Pseudomonas ;

Esch. pour Escherichia ;

Cocc pour Cocci ;

List. pour Listeria.

Annexe II : Caractéristiques détaillées des quarante patients de Réanimation constituant la population de référence.

N°	Sexe	Age ans	Taille cm	Poids kg	Créat mg/dL	CLcr L/h	Prél	Durée jours	Poso mg/kg/j	Dose g
1	F	52	166	70.0	0.93	3.48	10	12	28.6	10.5
2	M	23	168	80.0	0.70	9.92	6	11	12.5	21.8
3	M	34	170	70.0	0.70	6.34	4	7	10.7	9.0
4	M	45	184	75.0	0.70	5.67	8	14	6.7	22.5
5	M	70	164	80.5	3.81	0.33	6	8	6.2	1.8
6	M	37	172	70.0	0.96	5.27	4	6	10.7	7.5
7	F	19	148	52.5	0.88	6.13	8	10	9.5	16.5
8	M	66	165	67.8	0.90	2.60	2	3	7.4	2.0
9	F	65	155	77.0	0.78	3.33	2	6	6.5	5.0
10	M	73	164	70.6	6.10	0.62	6	11	7.1	2.3
11	M	45	182	105.0	1.85	4.31	9	8	19.0	4.8
12	M	62	170	70.0	2.15	1.97	3	5	10.7	2.3
13	M	47	180	80.0	4.86	1.59	4	4	9.4	2.3
14	F	59	159	49.0	0.88	3.47	4	17	10.2	10.4
15	M	71	167	62.0	1.24	2.34	7	10	8.1	4.6
16	M	66	175	85.0	1.30	3.42	4	5	11.8	4.5
17	F	68	140	86.0	1.13	3.39	3	12	8.7	6.5
18	F	58	155	75.0	0.90	3.77	2	3	6.7	2.0
19	F	39	165	54.1	0.73	4.13	6	11	9.2	8.3
20	M	68	162	52.3	0.79	2.88	12	23	9.6	19.5
21	M	61	164	53.0	6.50	0.28	8	9	7.5	1.0
22	M	27	173	85.0	1.30	6.21	6	9	7.1	16.7
23	M	70	172	73.0	1.02	3.40	11	17	10.3	16.5
24	M	66	168	68.0	0.73	5.15	4	9	11.0	9.8
25	M	78	165	50.0	2.37	0.37	3	6	10.0	1.3
26	F	36	170	90.0	0.70	7.40	9	11	8.3	18.8
27	M	42	168	60.0	0.85	6.64	6	10	7.5	10.1
28	M	77	170	70.0	0.88	2.99	4	7	14.3	6.0
29	M	38	175	70.5	1.70	3.48	4	14	10.6	7.5
30	M	22	170	69.0	0.70	7.59	4	11	14.5	12.3
31	M	73	175	78.7	2.00	2.34	2	1	12.7	1.0
32	M	17	170	58.0	1.04	6.32	3	12	12.9	14.0
33	M	62	168	79.0	0.81	6.79	9	13	15.8	13.3
34	M	36	180	85.0	1.95	1.82	2	1	17.6	1.5
35	F	29	163	85.0	0.89	5.30	2	2	11.8	2.0
36	M	38	175	70.0	2.26	0.94	2	4	14.3	1.4
37	M	65	175	82.0	2.88	1.35	4	1	15.2	1.3
38	M	63	174	75.0	0.79	5.75	7	13	6.7	12.0
39	M	29	170	72.0	0.79	7.18	4	4	16.7	4.8
40	F	75	176	78.0	1.10	3.06	8	13	9.6	9.0

Annexe III : Les programmes additionnels.

```
*****
Programme RESULT.BAS
*****

Ce programme analyse les fichiers de sortie de NPEM pour en extraire les
paramètres statistiques des distributions étudiées.

Le nom du fichier de sortie NPEM est constitué des noms des deux variables
pharmacocinétiques (KEL, KI, KS, CL, CI, CS, VOL, VS) séparés par un trait
de soulignement et suivis de l'extension .OUT (Exemple : CS_VS.OUT).

Les fichiers *.OUT sont créés en redirigeant la sortie de NPEM dans le
fichier, par exemple :

                                NPEM > CS_VS.OUT

Le programme RESULT analyse tous les fichiers *.OUT existants et présente
les résultats sous forme de tableau. Les paramètres statistiques restitués
sont :

    - moyenne, médiane, écart-type, coefficient de variation
    - coefficients d'asymétrie et d'aplatissement
    - coefficient de corrélation entre les 2 variables pharmacocinétiques

Le programme peut être compilé ; sa sortie peut alors être redirigée
dans un fichier texte, en tapant par exemple :

                                RESULT > RESULT.TXT
*****
```

```
DECLARE FUNCTION Unite$(Var$)
DECLARE SUB AnalyseFichier (X1$, X2$)

Trait$ = STRING$(78, "-")

CLS
PRINT Trait$
PRINT "Variable      Moyenne      Médiane      E.type      CV %      Asym.      Aplat.      Co
rrél."
PRINT Trait$

ON ERROR GOTO GestErr

AnalyseFichier "CL", "Vol"
AnalyseFichier "CL", "Vs"

AnalyseFichier "Cs", "Vol"
AnalyseFichier "Cs", "Vs"

AnalyseFichier "Ci", "Vol"
AnalyseFichier "Ci", "Vs"

AnalyseFichier "Kel", "Vol"

AnalyseFichier "Ks", "Vs"
AnalyseFichier "Ki", "Vs"

END

GestErr:
Erreur% = -1
RESUME NEXT
```

```
SUB AnalyseFichier (X1$, X2$)
```

```
' -----  
' Analyse d'un fichier *.OUT  
' X1$, X2$ : noms des 2 variables pharmacocinétiques  
' -----
```

```
SHARED Erreur%, Traits$
```

```
Erreur% = 0
```

```
NomFich$ = X1$ + "_" + X2$ + ".OUT" ' Nom du fichier
```

```
OPEN NomFich$ FOR INPUT AS #1
```

```
IF Erreur% THEN EXIT SUB ' Si le fichier n'existe pas,  
' sortir du sous-programme  
DO WHILE NOT EOF(1) ' Lecture du fichier
```

```
LINE INPUT #1, Ligne$
```

```
IF LEFT$(Ligne$, 5) = "E(X1)" THEN ' Moyennes
```

```
INPUT #1, Xbar1, Xbar2
```

```
ELSEIF LEFT$(Ligne$, 11) = "STD DEV(X1)" THEN ' Ecart-types
```

```
INPUT #1, SD1, SD2, R
```

```
CV1 = 100 * SD1 / Xbar1 ' Coeff. variation
```

```
CV2 = 100 * SD2 / Xbar2
```

```
ELSEIF LEFT$(Ligne$, 15) = "FOR X1 THE MODE" THEN
```

```
FOR I% = 1 TO 4: LINE INPUT #1, Ligne$: NEXT
```

```
INPUT #1, Mode, Asym1, Aplat1
```

```
INPUT #1, Q25, Med1, Q75
```

```
ELSEIF LEFT$(Ligne$, 15) = "FOR X2 THE MODE" THEN
```

```
FOR I% = 1 TO 4: LINE INPUT #1, Ligne$: NEXT
```

```
INPUT #1, Mode, Asym2, Aplat2
```

```
INPUT #1, Q25, Med2, Q75
```

```
END IF
```

```
LOOP
```

```
CLOSE #1
```

```
X1$ = X1$ + SPACES(4 - LEN(X1$)) + Unite$(X1$) ' Noms des variables
```

```
X2$ = X2$ + SPACES(4 - LEN(X2$)) + Unite$(X2$) ' avec leurs unités
```

```
PRINT X1$;
```

```
PRINT USING " ###.### ###.### ###.###"; Xbar1; Med1; SD1;
```

```
PRINT USING " ###.# ##.### ##.###"; CV1; Asym1; Aplat1;
```

```
PRINT USING " ##.####"; R
```

```
PRINT X2$;
```

```
PRINT USING " ###.### ###.### ###.###"; Xbar2; Med2; SD2;
```

```
PRINT USING " ###.# ##.### ##.###"; CV2; Asym2; Aplat2
```

```
PRINT Traits$
```

```
END SUB
```

```
FUNCTION Unite$(Var$)
```

```
' -----  
' Retourne l'unité de la variable pharmacocinétique de nom Var$  
' -----
```

```
IF Var$ = "CL" OR Var$ = "Ci" THEN
```

```
Unite$ = "L/h "
```

```
ELSEIF Var$ = "Cs" THEN
```

```
Unite$ = " "
```

```
ELSEIF Var$ = "Vol" THEN
```

```
Unite$ = "L "
```

```
ELSEIF Var$ = "Vs" THEN
```

```
Unite$ = "L/kg"
```

```
ELSEIF Var$ = "Kel" OR Var$ = "Ki" THEN
```

```
Unite$ = "h-1 "
```

```
ELSEIF Var$ = "Ks" THEN
```

```
Unite$ = "L-1 "
```

```
END IF
```

```
END FUNCTION
```

```

*****
Programme CONVCCR.BAS
*****

```

```

Ce programme convertit en L/h les clairances de créatinine exprimées en
mL/min/1.73m2 dans les fichiers patients créés avec PASTRX. Les noms des
fichiers patients sont stockés dans un "fichier de liste".

```

```

EXEMPLE : s'il y a 3 fichiers patients : UN.MB, DEUX.MB, TROIS.MB,
le fichier de liste est constitué des 3 lignes suivantes :

```

```

UN.MB
DEUX.MB
TROIS.MB

```

```

Le programme demande le nom du fichier de liste, puis lit tous les
fichiers patients qui y sont mentionnés. Il convertit la clairance de
la créatinine et inscrit la nouvelle valeur dans le fichier.

```

```

*****

```

```

DIM NomFich$(1 TO 100)           ' Noms des fichiers patients
DIM Ligne$(1 TO 500)             ' Lignes d'un fichier

```

```

CLS
PRINT "CONVERSION CLAIRANCE CREATININE : mL/min/1.73m2 ---> L/h"
PRINT "-----"
PRINT
INPUT "Nom du fichier de liste : ", NomFich$
PRINT

```

```

OPEN NomFich$ FOR INPUT AS #1

```

```

NF% = 0                               ' Nombre de fichiers patients
DO WHILE NOT EOF(1)                   ' Lecture des noms de fichiers
  LINE INPUT #1, F$
  IF F$ <> "" THEN
    NF% = NF% + 1
    NomFich$(NF%) = F$
  END IF
LOOP
CLOSE #1

```

```

FOR K% = 1 TO NF%                       ' Pour chaque fichier patient
  CLS
  PRINT "Fichier "; NomFich$(K%)
  PRINT

```

```

  OPEN NomFich$(K%) FOR INPUT AS #1

```

```

  NL% = 0                               ' Nombre de lignes du fichier
  DO WHILE NOT EOF(1)
    NL% = NL% + 1
    LINE INPUT #1, Ligne$(NL%)         ' Lire toutes les lignes
  LOOP
  CLOSE #1

```

```

  NI% = VAL(Ligne$(7))
  ND% = VAL(Ligne$(NI% + 9))

```

```

  Taille = VAL(MID$(Ligne$(3), 28, 6))
  Poids = VAL(MID$(Ligne$(NI% + ND% + 11), 10, 6))
  BSA = .0235 * Poids ^ .51456 * Taille ^ .42246
  Fact = .0348 * BSA                   ' Surface corporelle
                                         ' Facteur correctif

```

```

PRINT USING "Taille = ###.## cm"; Taille
PRINT USING "Poids = ###.## kg"; Poids
PRINT USING "Surface = ###.## m2"; BSA
PRINT

FOR I% = 1 TO NI%
  J% = I% + 7
  CCr = VAL(MID$(Ligne$(J%), 61, 12))
  PRINT USING "CCr = ###.## mL/min/1.73m2 "; CCr;
  CCr = CCr * Fact ' Convertir clairance
  PRINT USING " = ###.## L/h"; CCr ' Modifier la ligne
  Ligne$(J%) = LEFT$(Ligne$(J%), 60) + STR$(CCr)
NEXT I%
PRINT

OPEN NomFich$(K%) FOR OUTPUT AS #1

FOR I% = 1 TO NL%
  PRINT #1, Ligne$(I%) ' Ecriture du fichier
NEXT I% ' modifié
CLOSE #1

PRINT "Pressez une touche..."
DO WHILE INKEY$ = "": LOOP
NEXT K% ' Passer au fichier suivant

END

```

```

*****
Programme CARACT.BAS
*****

```

Ce programme fournit un tableau contenant les caractéristiques de la population étudiée, à partir du "fichier de liste" contenant les noms des fichiers patients (créés avec PASTRX).

EXEMPLE : s'il y a 3 fichiers patients : UN.MB, DEUX.MB, TROIS.MB, le fichier de liste est constitué des 3 lignes suivantes :

```

UN.MB
DEUX.MB
TROIS.MB

```

Le programme demande le nom du fichier de liste, puis lit tous les fichiers patients qui y sont mentionnés. Il extrait de chaque fichier les paramètres suivants :

- sexe, âge, taille, poids, créatinine sérique du malade
- clairance de la créatinine (supposée ici en L/h : la conversion doit avoir été faite auparavant avec le programme CONVCCR)
- nombre de prélèvements sanguins
- durée totale du traitement
- posologie initiale (convertie en mg/kg/j)
- dose totale reçue au cours du traitement

Lorsque tous les fichiers ont été lus, le programme calcule :

- le nombre total de patients de chaque sexe
- le nombre total de dosages plasmatiques
- les valeurs maximale et minimale, la moyenne et l'écart-type pour chaque paramètre numérique

Le programme peut être compilé ; sa sortie peut alors être redirigée dans un fichier texte, en tapant par exemple :

```

CARACT > CARACT.TXT

```

il faut alors entrer directement le nom du fichier de liste, suivi de <Enter>, car la question correspondante n'apparaît pas à l'écran.

```

*****

```

```

DECLARE SUB Imprime (Titre$, Fmt$(), X!())

```

```

DIM NomFich$(1 TO 100)           ' Noms des fichiers patients
DIM Ligne$(1 TO 500)            ' Lignes d'un fichier
DIM Min(1 TO 9), Max(1 TO 9)    ' Minimum et maximum
DIM Moy(1 TO 9), SD(1 TO 9)    ' Moyenne et écart-type
DIM Fmt1$(1 TO 9), Fmt2$(1 TO 9) ' Formats d'impression

```

```

Fmt1$(1) = "   ###":      Fmt2$(1) = "   ##.#"  ' Age
Fmt1$(2) = "   #####":   Fmt2$(2) = "   #####.#" ' Taille
Fmt1$(3) = "   ##.#":    Fmt2$(3) = "   ##.#"   ' Poids
Fmt1$(4) = "   ##.##":   Fmt2$(4) = "   ##.##"   ' Creat
Fmt1$(5) = "   ##.##":   Fmt2$(5) = "   ##.##"   ' CLcr
Fmt1$(6) = "   #####":   Fmt2$(6) = "   ##.#"   ' Dosages
Fmt1$(7) = "   #####":   Fmt2$(7) = "   ##.#"   ' Durée
Fmt1$(8) = "   ##.#":    Fmt2$(8) = "   ##.#"   ' Posologie
Fmt1$(9) = "   ##.#":    Fmt2$(9) = "   ##.#"   ' Dose

```

```

CLS
PRINT "CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE"
PRINT "-----"
PRINT
INPUT "Nom du fichier de liste : ", NomFich$
PRINT

OPEN NomFich$ FOR INPUT AS #1

NF% = 0
DO WHILE NOT EOF(1)
    LINE INPUT #1, FS
    IF FS <> "" THEN
        NF% = NF% + 1
        NomFich$(NF%) = FS
    END IF
LOOP
CLOSE #1

DIM Caract(1 TO NF%, 0 TO 9)
Trait$ = STRING$(77, "-")

CLS
PRINT Trait$
PRINT "No   Sexe   Age   Taille   Poids   Creat   CLcr   Prel   Duree   Poso
Dose"
PRINT "
           ans       cm       kg   mg/dL   L/h           jours mg/kg/J
g"
PRINT Trait$

FOR K% = 1 TO NF%
    OPEN NomFich$(K%) FOR INPUT AS #1

    NL% = 0
    DO WHILE NOT EOF(1)
        NL% = NL% + 1
        LINE INPUT #1, Ligne$(NL%)
    LOOP
    CLOSE #1

    NI% = VAL(Ligne$(7))
    ND% = VAL(Ligne$(NI% + 9))
    NP% = VAL(Ligne$(NI% + ND% + 10))

    Sexe$ = MID$(Ligne$(3), 21, 1)

    Caract(K%, 0) = (Sexe$ = "M")
    Caract(K%, 1) = VAL(MID$(Ligne$(3), 12, 9))
    Caract(K%, 2) = VAL(MID$(Ligne$(3), 28, 6))
    Caract(K%, 3) = VAL(MID$(Ligne$(NI% + ND% + 11), 10, 6))
    Caract(K%, 4) = VAL(MID$(Ligne$(NI% + ND% + NP% + 12), 10, 6))
    Caract(K%, 5) = VAL(MID$(Ligne$(8), 61, 12))
    Caract(K%, 6) = ND%
    Caract(K%, 7) = VAL(MID$(Ligne$(NI% + 7), 3, 6))

    DT = 0
    D1 = 0

    FOR I% = 1 TO NI% + 7
        Jour% = VAL(MID$(Ligne$(I%), 7, 2))
        D = VAL(MID$(Ligne$(I%), 45, 13))
        IF Jour% = 1 THEN D1 = D1 + D
        DT = DT + D
    NEXT I%

    Caract(K%, 8) = D1 / Caract(K%, 3)
    Caract(K%, 9) = DT / 1000

    PRINT USING "##"; K%;
    PRINT SPACES(6); Sexe$;
    FOR J% = 1 TO 9
        PRINT USING Fmt1$(J%); Caract(K%, J%);
    NEXT J%
    PRINT
NEXT K%

```

' Nombre de fichiers patients
' Lecture des noms de fichiers:

' Tableau des caractéristiques:

' Pour chaque fichier patient

' Nombre de lignes du fichier

' Lire toutes les lignes

' Nb d'injections

' Nb de dosages

' Nb de poids

' Sexe

' Age

' Taille

' Poids

' Creat

' CLcr

' Dosages

' Duree

' Dose totale

' Dose reçue le premier jour

' Jour de traitement

' Dose reçue ce jour

' Posologie initiale (mg/kg)

' Dose totale reçue (g)

' Impression des résultats

' Passer au fichier suivant

```

PRINT Trait$

TH% = 0
TF% = 0
TD% = 0
FOR K% = 1 TO NF%
  IF Caract(K%, 0) THEN TH% = TH% + 1 ELSE TF% = TF% + 1
  TD% = TD% + Caract(K%, 6)
NEXT K%

' Total hommes
' Total femmes
' Total dosages

FOR I% = 1 TO 9
  S = 0: S2 = 0
  M1 = Caract(1, I%)
  M2 = Caract(1, I%)
  FOR K% = 1 TO NF%
    X = Caract(K%, I%)
    IF X < M1 THEN M1 = X
    IF X > M2 THEN M2 = X
    S = S + X
    S2 = S2 + X * X
  NEXT K%

  Min(I%) = M1
  Max(I%) = M2
  Moy(I%) = S / NF%
  SD(I%) = SQR((S2 - S * S / NF%) / NF%)
NEXT I%

' Calcul des statistiques
' Minimum
' Maximum
' Moyenne
' Ecart-type

PRINT USING "Total###M"
PRINT USING "###F"; TF%
PRINT Trait$

Imprime "Minimum ", Fmt1$(), Min()
Imprime "Maximum ", Fmt1$(), Max()

PRINT Trait$

Imprime "Moyenne ", Fmt2$(), Moy()
Imprime "E.type ", Fmt2$(), SD()

PRINT Trait$

END

SUB Imprime (Titre$, Fmt$(), X())
' Imprime une ligne de paramètres

PRINT Titre$;
FOR I% = 1 TO 9
  PRINT USING Fmt$(I%); X(I%);
NEXT I%
PRINT
END SUB

```

Annexe IV : Exemple d'utilisation du logiciel NPEM, pour le couple de paramètres Cs-Vs. Les noms des fichiers patients sont stockés dans patient.dir, les paramètres des calculs dans cs_vs.in.

NPEM Program for Population Pharmacokinetic Modeling
Copyright (C) 1989, 1990, 1991 University of Southern California
All Rights Reserved

The USC Laboratory of Applied Pharmacokinetics is a Resource for Optimal Study and Control of Pharmacokinetic Systems, supported by NIH Division of Research Resources, Grant RR01629.

Version 1.07 - July 3, 1991

NOTE! All persons using this software must always rely on their own best professional judgment in prescribing any dosage regimen whether based on this software (as a guide) or not. All output of this software must always be carefully assessed and compared with the patient's total clinical picture.

Neither the University of Southern California nor any of the developers, publishers, or distributors of this software shall be liable for any damages resulting from the output of this software. The user hereby waives all warranties, express or implied, including but not limited to any warranty of merchantability or fitness for use for any particular purpose, medical or non-medical.

ENTER 0 IF INPUT IS TO BE FROM THE KEYBOARD;
ENTER 1 IF THE INPUT IS TO BE FROM A FILE : 1

ENTER NAME OF INPUT FILE : CS_VS.IN

THE FOLLOWING INFO WAS READ IN; IF ANY OF IT IS
INCORRECT, MAKE THE DESIRED CHANGES.

THE PATIENT DATA FILES WILL BE READ FROM THE
FILE PATIENT.DIR

THESE FILES ARE IN USC*PACK FORMAT; THE INFO IN THEM
WILL BE TRANSLATED TO ADAPT FORMAT AND PUT INTO FILES WITH THE
NAMES, AMIKAO01.REA ...

IF THE ABOVE INFORMATION IS CORRECT, ENTER 0; IF
IT SHOULD BE CHANGED, ENTER 1 : 0

THE NO. OF PATIENT FILES TO BE ANALYZED IS : 40

IF THE ABOVE INFORMATION IS CORRECT, ENTER 0; IF
IT SHOULD BE CHANGED, ENTER 1 : 0

THE VARIABLES OF INTEREST ARE CS AND VS

CI HAS FIXED VALUE = :
0.145000

WHERE :

$$VOL = VS * WT$$

$$KEL = (CI + CS * CCR) / VOL$$

... AND CCR IS ENTERED AS RATE R(3) IN PATIENT FILES

... AND WT IS ENTERED AS RATE R(2) IN PATIENT FILES

IF THE ABOVE INFORMATION IS CORRECT, ENTER 0; IF
IT SHOULD BE CHANGED, ENTER 1 : 0

THE BOUNDS ON THE GRID ARE AS FOLLOWS :

CS : 0.0000 TO 1.8000

VS : 0.0000 TO 0.6000

THE 3-D PLOTS WILL BE OBSERVED FROM A HEIGHT OF 1000.0000

IF THE ABOVE INFORMATION IS CORRECT, ENTER 0; IF
IT SHOULD BE CHANGED, ENTER 1 : 0

THE ASSAY STD. DEV. COEFFICIENTS ARE :
0.3000000000000000 0.2800000000000000D-001 0.0000000000000000
0.0000000000000000

IF THE ABOVE INFORMATION IS CORRECT, ENTER 0; IF
IT SHOULD BE CHANGED, ENTER 1 : 0

THE MAX NO. OF CYCLES IS 100; THE STOPPING
TOLERANCE BETWEEN CONSECUTIVE CYCLES IS 0.01000

IF THE ABOVE INFORMATION IS CORRECT, ENTER 0; IF
IT SHOULD BE CHANGED, ENTER 1 : 0

FOR THE 3-D PLOTS, ONLY THE VISIBLE PART OF THE
UPPER SURFACE WILL BE DRAWN. THIS CANNOT BE CHANGED.

YOU WILL SEE GRAPHS ONLY AFTER THE 1ST AND LAST
CYCLES ARE COMPLETE.

ALL GRAPHS WILL GO TO THE SCREEN.

IF THE ABOVE INFORMATION IS CORRECT, ENTER 0; IF
IT SHOULD BE CHANGED, ENTER 1 : 0

IF ABOVE INFO IS NOW CORRECT, ENTER 0; TO START
OVER, ENTER 1 : 0

ENTER 1 TO SAVE THE INPUT DATA INTO AN INPUT FILE;
ENTER 0 OTHERWISE : 0

THE APRIORI DENSITY IS DEFINED ON A 30 x 30 GRID
BOUNDED BY THE X1 AND X2 LIMITS ENTERED ABOVE.

ENTER 0 IF A UNIFORM PRIOR IS DESIRED;
ENTER 1 IF A SPECIFIED PRIOR IS TO BE READ IN FROM A FILE.

(CAUTION: BEFORE USING A PREVIOUS JOINT DENSITY, THE USER
SHOULD VERIFY THAT IT WAS DEFINED OVER THE SAME X1 AND X2
LIMITS AS ENTERED ABOVE FOR THIS RUN) : 0

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABERNETHY R., GREENBLATT J.

Pharmacokinetics of drugs in obesity.

Clin. Pharmacokin., 1982, 7, 108-124.

2 - ANDERSON K.E.

Influences of diet and nutrition on clinical pharmacokinetics.

Clini. pharmacokin., 1988, 14, 325-346.

3 - DODGE W.F., JELLIFFE R.W., RICHARDSON C.J.,

McCLEERY R.A., HOKANSON J.A., SNODGRASS W.R.

Gentamicin population pharmacokinetic models for low birth weight infants using a new nonparametric method.

Clin. Pharmacol. Ther., 1991, 50, 25-31.

4 - HENTHORN T.K., BENITEZ J., AVRAM M.J., MARTINEZ C.,

LLERENA A., COBALEDA J., KREJCIE T.C., GIBBONS R.D.

Assessment of the debrisoquin and dextromethorphan phenotyping tests by gaussian mixture distributions analysis.

Clin. Pharmacol. Ther., 1989, 328-333.

5 - ILIADIS A.

APIS : un logiciel pour la pharmacocinétique clinique

J. Pharm. clin., 1985, 4, 573-577.

6 - ILIADIS A., BACHIR-RAHO M., BRUNO R., FAVRE R.

Bayesian Estimation and prediction of clearance in High-Dose Methotrexate infusion.

J. Pharmacokin. Biopharm., 1985, 13, 101-115.

7 - JELLIFFE R.W., JELLIFFE S.M.

A computer program for estimation of creatinine clearance from

unstable serum creatinine levels, age, sex, and weight.

Mathematical Biosciences, 1972, 14, 17-24.

8 - JELLIFFE R.W., SCHUMITZKY A., GUILDER M.V.

User manual for version 9.0 of the USC PACK collection of PC programs.

Laboratory of applied pharmacokinetics. University of Southern California, Los

Angeles, 1992.

9 - JOLLEY M.E., STROUPE S.D., WANG C.H., PANAS H.N.,

KEEGAN C.L., SCHMIDT R.L., SCHWENZER K.S.

Fluorescence Polarization immunoassay I. Monitoring aminoglycoside antibiotics
in serum and plasma.

Clin. Chem., 1981, 27, 1190-1197.

10 - JUVIN M.E., DRUGEON H.B., CAILLON J., PIRAULT J.L.

Comparaison de l'activité bactéricide de trois aminosides : gentamicine, tobramicine,
amikacine.

Path. Biol., 1987, 35, 461-465.

**11 - KAWASAKI S., SUGIYAMA Y., IGA T., HANANO M., BEPPU T.,
SUGIURA M., SANJO K., IDEZUKI Y.**

Hepatic clearances of antipyrine, indocyanine green, and galactose in normal subjects and in patients with chronic liver diseases.

Clin. Pharmacol. Ther., 1988, 44, 217-224.

12 - KISOR D.F., WATLING S.M., ZAROWITZ B.J., JELLIFFE R.W.

Population Pharmacokinetics of Gentamicin. Use of the Nonparametric Expectation Maximisation (NPEM) Algorithm

Clin. Pharmacokin., 1992, 23, 62-68.

13 - LENG B., SAUX M.C., LATRILLE J.

Pharmacocinétique comparée de l'amikacine après administration intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée.

Nouv. Presse Méd., 1979, 8, 3421-3425

14 - MAIRE P.H., JELLIFFE R.W., SCHUMITZKY A., BEROD T.

Estimation de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques de l'amikacine en pratique clinique gériatrique par un programme non paramétrique EM de modélisation en pharmacocinétique de population.

in : Brès J., Panis G. (eds.), Pharmacocinétique : de la recherche à la clinique.

Paris : John Libbey Eurotext, 1992, 262-267.

15 - MALLET A.

A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models.

Biometrika, 1986, 73, 645-656.

16 - MALLET A., MENTRE F., STEIMER J.L., LOKIEC F.

Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics, with application to cyclosporine.

J. Pharmacokin. Biopharm., 1988, 16, 311-326.

17 - MALLET A., TROUVIN J.H.

Notion de pharmacocinétique de population.

in : Houin G. (ed.), Pharmacocinétique. Paris : Ellipses, 1990, 127-143.

**18 - REED R.L., WU A.H., MILLER-CROTCHETT P., CROTCHETT J.,
FISCHER R.P.**

Pharmacokinetic monitoring of nephrotoxic antibiotics in surgical intensive care patients.

Trauma, 1989, 29, 1460-1470.

**19 - RIAN T P., BARRE J., ALBENGRES E., LEMAIRE M.,
TILLEMENT J.P.**

La fixation plasmatique des médicaments dans l'insuffisance rénale chronique.

Néphrologie, 1986, 7, 89-93.

**20 - RODVOLD K.A., PRYKA R.D., KUEHL P.G. , BLUM R.,
DONAHUE P.**

Bayesian forecasting of serum gentamicin concentrations in intensive care patients.

Clin. Pharmacokin., 1990, 18, 409-418.

21 - SCHMUCKER D.L.

Aging and drug disposition : an update.

Pharmacol. Rev., 1985, 37, 133-148.

22 - SCHUMITZKY A.

Nonparametric EM algorithms for estimating prior distributions.

Technical report 90-2.

Laboratory of applied pharmacokinetics, University of Southern California.

Los Angeles, 1990.

23 - SCHUMITZKY A.

Nonparametric EM algorithm for estimating prior distributions.

Applied Mathematics and Computations, 1991, 45, 143-157.

24 - SHEINER L.B.,

The population approach to pharmacokinetic data analysis : rationale and
standard data analysis method.

Drug Metab. Rev., 1984, 15, 153-171.

25 - SHEINER L.B., BEAL S.L.

Some suggestions for measuring predictive performance.

J. Pharmacokin. Biopharm., 1981, 9, 503-512.

26 - SHEINER L.B., BEAL S.L.

Bayesian individualization of pharmacokinetics : simple implementation and comparison with non-Bayesian methods.

J. Pharm. Sci., 1982, 71, 1344-1348.

27 - SHEINER L.B., ROSENBERG B., MELMON K.L.

Modeling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage.

Comput. biomed. Res., 1972, 5, 441-459.

28 - SHEINER L.B., ROSENBERG B., MARATHE V.V.

Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data.

J. Pharmacokin. Biopharm., 1977, 5, 445-479.

29 - STEIMER J.L., MALLET A.

Le problème de la variabilité interindividus en pharmacothérapie : une réponse par la pharmacocinétique de population ?

Voies nouvelles de l'évaluation du médicament, Colloque INSERM.

INSERM, 1983, 112, 257-286.

**30 - TRIGINER C., IZQUIERDO I., FERNANDEZ R., RELLO J.,
TORRENT J., BENITO S., NET A.**

Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients.

Intens Care Med, 1990, 16, 303-306.

31 - WHITING B., KELMAN A.W., GREVEL J.

Population pharmacokinetics, Theory and Clinical application.

Clin. Pharmacokin., 1986, 11, 387-401.

32 - WILKINSON G.R.

Clearance approaches in Pharmacology

Pharmacol. Rev., 1987, 39, 1-48.

TABLE DES MATIERES

	Page
<u>INTRODUCTION</u>	15
<u>CHAPITRE 1 : LA PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION</u>	18
I - LA NOTION DE MODELE	19
II - ORIGINE DE LA VARIABILITE	20
<u>1 - L'ORIGINE PHYSIOPATHOLOGIQUE</u>	21
<u>2 - L'ORIGINE MEDICAMENTEUSE</u>	22
<u>3 - L'ORIGINE EXPERIMENTALE</u>	22
III - ESTIMATION DE LA VARIABILITE	23
<u>1 - GENERALITES</u>	23
<u>2 - LES DIFFERENTES METHODES D'ESTIMATION</u>	24
2 - 1 Les méthodes en deux étapes	24
2 - 2 Les méthodes en une seule étape	25

2 - 2 - 1	Nonlinear mixed effect model (N.L.M.E.)	25
2 - 2 - 1 - 1	Principe	25
2 - 2 - 1 - 2	NONMEM	26
2 - 2 - 1 - 2 - 1	Les paramètres ou effets fixes	27
2 - 2 - 1 - 2 - 2	La variabilité des paramètres	27
2 - 2 - 1 - 2 - 3	La variabilité résiduelle	27
2 - 2 - 1 - 2 - 4	L'estimation	28
2 - 2 - 2	Nonparametric maximum likelihood (N.P.M.L.)	28
2 - 2 - 2 - 1	Introduction	28
2 - 2 - 2 - 2	Les bases mathématiques de la méthode non paramétrique	29
2 - 2 - 2 - 2 - 1	Les probabilités conditionnelles	29
2 - 2 - 2 - 2 - 1 - 1	Théorème de Bayes	29
2 - 2 - 2 - 2 - 1 - 2	Application	30
2 - 2 - 2 - 2 - 2	Estimation de la densité de probabilité	30
2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 1	Définition	30
2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2	Application	31
2 - 2 - 2 - 3	A propos des covariables	34
2 - 2 - 2 - 4	Principe du maximum de vraisemblance	34
2 - 2 - 2 - 5	Application de ce principe à la méthode non paramétrique	35

3 - LES APPLICATIONS DE LA PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION 37

CHAPITRE 2 : CONSTITUTION D'UNE POPULATION DE

<u>REFERENCE</u>	39
I - LES PATIENTS	40
II - TECHNIQUE DE DOSAGE	42
<u>1 - INTRODUCTION</u>	42
<u>2 - PRINCIPE</u>	42
<u>3 - CARACTERISTIQUES RESUMEES</u>	43
3 - 1 Avantages	43
3 - 2 Inconvénient	43
III - LE LOGICIEL	44
<u>1 - INTRODUCTION</u>	44
<u>2 - ENVIRONNEMENT</u>	44
<u>3 - METHODES</u>	45
3 - 1 Réalisation de fichiers patients	45
3 - 2 L'algorithme non paramétrique E.M.	46
3 - 2 - 1 Introduction	46

3 - 2 - 2	Le modèle à un compartiment	47
3 - 2 - 3	Les paramètres utilisés	49
3 - 2 - 4	Mode d'utilisation du programme NPEM	51
3 - 2 - 5	Avantages du programme NPEM	53
IV -	LES RESULTATS	54
	<u>1 - TABLEAUX ET REPRESENTATIONS GRAPHIQUES</u>	<u>54</u>
	<u>2 - LES PARAMETRES D'ELIMINATION</u>	<u>57</u>
	<u>3 - LES PARAMETRES DE DISTRIBUTION</u>	<u>57</u>
V -	DISCUSSION	58
	<u>CHAPITRE 3 : EVALUATION DE LA PORTEE PREDICTIVE DE</u>	
	<u>CETTE POPULATION DE REFERENCE</u>	60
I -	INTRODUCTION	61
II -	LES PATIENTS	61
III -	METHODE	62
IV -	LES RESULTATS	65

V - DISCUSSION	66
<u>CONCLUSION</u>	71
<u>ANNEXES</u>	74
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	86
<u>TABLE DES MATIERES</u>	94



PESSIS (Cyril). — Pharmacocinétique de population de l'amikacine chez les patients de réanimation. Etude à l'aide d'un nouveau logiciel NPEM. — 99 f.; ill.; tabl.; 30 cm (Thèse : Pharm.; Limoges; 1994).

RESUME :

La pharmacocinétique de population de l'amikacine a été étudiée sur quarante patients hospitalisés dans le service de Réanimation du Centre Hospitalier de Limoges, à l'aide de l'algorithme NPEM, utilisant un modèle à compartiment. La population a été caractérisée par la clairance rénale rapportée à la clairance de la créatinine ($C_s = 0,955 \pm 0,32$), associée soit au volume total de distribution ($V_d = 23,9 \pm 6,6$ L), soit au volume de distribution rapporté au poids corporel ($V_s = 0,36 \pm 0,10$ L.kg⁻¹). Ce dernier était augmenté par rapport à la valeur usuelle (0,25 L.kg⁻¹). La distribution statistique de ces paramètres était approximativement gaussienne, sans corrélation significative entre le volume de distribution et la clairance. La moyenne et l'écart-type de C_s et V_s dans cette population ont été utilisés comme valeurs de référence pour estimer, par la méthode bayésienne, la pharmacocinétique de l'amikacine dans une deuxième population constituée de vingt-neuf patients. Les paramètres ajustés à partir de deux dosages ont permis la prédiction des concentrations plasmatiques de l'amikacine durant soixante douze heures sans biais significatif et avec une bonne précision. Cette étude confirme la possibilité d'utiliser l'algorithme NPEM pour constituer les populations de référence requises par l'estimation bayésienne.

MOTS-CLES :

- Algorithme NPEM.
- Amikacine.
- Estimation bayésienne.
- Patients de Réanimation.
- Pharmacocinétique de population.



JURY : Président : Monsieur le Professeur J. BUXERAUD.
Juges : Monsieur le Docteur J. DEBORD.
Madame A. ROUSSEAU, Maître de Conférences.