

## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 23 octobre 2023

Par

Florence RIVALS

Née le 2 février 1995 à Toulouse (Haute-Garonne)

### **Développement d'un algorithme de machine learning pour la prédiction de la première dose de daptomycine à administrer**

Thèse dirigée par Jean-Baptiste WOILLARD

Examineurs :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX, Limoges

Président

M. le Professeur Jean-Baptiste WOILLARD, Limoges

Directeur de thèse

M. le Professeur Olivier BARRAUD, Limoges

Membre du jury

M. le Professeur Sylvain GOUTELLE, Lyon

Membre du jury





## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 23 octobre 2023

Par Florence RIVALS

Née le 2 février 1995 à Toulouse (Haute-Garonne)

### Développement d'un algorithme de machine learning pour la prédiction de la première dose de daptomycine à administrer

Thèse dirigée par Jean-Baptiste WOILLARD

Examineurs :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX, Limoges

Président

M. le Professeur Jean-Baptiste WOILLARD, Limoges

Directeur de thèse

M. le Professeur Olivier BARRAUD, Limoges

Membre du jury

M. le Professeur Sylvain GOUTELLE, Lyon

Membre du jury

# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2023

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

**Mme POUGET Christelle** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**M. TROUILLAS Patrick** Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

### **Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Élise (\*)** Pharmacologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

### **Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**Mme AUDITEAU Emilie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONNAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

<b>M. LAWSON Roland</b>	Pharmacologie
<b>M. LÉGER David</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>Mme MARRE-FOURNIER Françoise</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

#### **Professeur associé en service temporaire**

<b>M. FOUGÈRE Edouard</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

#### **Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques**

<b>Mme MARCELLAUD Elodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

#### **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

<b>M. DELMON Cédric</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>M. HAMION Guillaume</b>	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
<b>Mme SONDA Amar</b>	Chimie analytique et bromatologie

#### **Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

### Aux membres du jury :

#### **Au Professeur Franck Saint-Marcoux,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance et mon respect.

#### **Au Professeur Jean-Baptiste Woillard,**

Je te remercie de m'avoir accueilli dans le service de pharmacocinétique et de m'avoir autant appris. Merci pour ta patience, ta disponibilité et ton enthousiasme. Cela a été un réel plaisir de travailler à tes côtés.

#### **Au Professeur Olivier Barraud,**

Je vous remercie pour votre disponibilité et j'espère que ce travail aura suscité votre intérêt. Veuillez recevoir mes remerciements les plus respectueux.

#### **Au Professeur Sylvain Goutelle,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et de juger mon travail. Soyez assuré de toute ma considération et de mon profond respect.

### Aux personnes rencontrées durant mon internat :

#### **Aux pharmaciens et préparateurs de la PUI de Cognac,**

Je vous remercie pour de m'avoir si bien accueilli durant mon premier stage et de m'avoir permis de confirmer mon orientation professionnelle.

#### **A Mathilde, Justine et Jimmy,**

Merci à vous pour ce premier semestre à Bordeaux. Nos soirées karaoké resteront gravées dans ma mémoire.

#### **Aux coliseurs : Younes, Mika, Celia, Jerem et Isa,**

J'ai passé l'un de mes meilleurs semestres à vos côtés. Merci pour votre bienveillance, vos blagues et vos GIFs.

### **Au service de pharmacologie et de toxicologie,**

Merci aux biologistes, ingénieurs et techniciens qui ont travaillé à mes côtés et qui m'ont apporté leur aide lorsque j'en avais besoin.

Sarah, Dorian et Cyrielle : Merci pour votre accueil à Limoges. Vous avez été de supers co-internes !

Marc Labriffe : Je veux te remercier pour toute l'aide que tu m'as apporté durant mon semestre mais aussi pour ta pédagogie, ta rigueur et ta gentillesse.

Clément Benoist : Tes astuces sur Rstudio ont été d'une grande aide, merci !

### **A l'équipe de gériatrie toulousaine,**

Cécile, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordé en m'accueillant dans ton service, mais aussi pour ton professionnalisme et tout ce que tu m'as enseigné. Merci à Mathilde et Hortense, j'estime avoir progressé et énormément appris grâce à vous. Je n'oublie pas Bérénice, Julie et Tanguy, j'ai passé un super semestre à vos côtés !

### A mes proches

#### **A mes parents et à ma sœur,**

Vous m'avez toujours soutenu durant ces longues années d'étude. Merci pour vos encouragements qui m'ont permis d'avancer et m'ont donné la volonté nécessaire pour atteindre mes objectifs.

#### **A mes grand-mères,**

Merci d'avoir toujours pris soin de moi et d'avoir toujours été aussi attentionnées.

#### **A Bertrand et Marie-France,**

Merci de m'avoir accueilli au sein de votre famille, merci pour votre gentillesse.

#### **A Chloé et Sarah,**

Nous avons grandi ensemble et vous me connaissez maintenant par cœur. Les années passent et notre amitié reste la même. Je suis heureuse de vous compter parmi mes meilleures amies.

#### **Au gang,**

Merci pour tous les bons moments que nous avons passé ensemble sur les bancs de la fac, en vacances ou en soirées. Ces souvenirs me sont précieux.

**A Hugo,**

Je te suis vraiment reconnaissante pour l'aide et le soutien indéfectible que tu m'as apporté durant toutes ces années. L'idée de partager ma vie à tes cotés suffit à mon bonheur.

Je remercie toutes les personnes que je n'ai pas pu citer qui ont croisé ma route et m'ont aidé ou encouragé ces trois dernières années.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASC : Aire Sous la Courbe

Ca<sup>2+</sup> : Ion Calcium

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration

C<sub>0</sub> : Concentration résiduelle

CL : Clairance d'élimination

C<sub>max</sub> : Concentration maximale

C<sub>min</sub> : Concentration minimale

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CPK : Créatinine Phosphokinase

CREATCL : Clairance de la créatinine

DAP-Ca<sup>2+</sup> : Complexe créé par la liaison de la daptomycine aux ions calcium

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

Dose<sub>ML</sub> : Dose proposée par le machine learning

EI : Ecart Inter-quartile

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA: Food and Drug Administration

IMC : Indice de Masse Corporelle

IV : Intraveineuse

MC : Monte Carlo

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

ML : Machine learning

NA : Not Available

PA : Poids Ajusté

PI : Poids Idéal

PK : Pharmacocinétique

PK/PD : Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

PKPOP : Pharmacocinétique de Population

PRM : Poids Réel Mesuré

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

SPARE : Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Etablissement de santé

STP : Suivi Thérapeutique et Pharmacologique

SVM : Support Vector Machine

## Table des matières

---

Introduction .....	17
1.1. La daptomycine.....	17
1.1.1. Structure.....	17
1.1.2. Mécanisme d'action .....	17
1.1.3. Spectre d'activité et résistances .....	18
1.1.4. Utilisations et indications .....	20
1.1.5. Pharmacocinétique.....	20
1.1.6. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD).....	21
1.1.7. Variabilité pharmacocinétique.....	21
1.1.7.1. La fonction rénale.....	21
1.1.7.2. Le poids .....	22
1.1.7.3. Le sexe .....	23
1.1.8. Effets indésirables et sécurité de la daptomycine .....	23
1.2. Pharmacocinétique de population .....	24
1.2.1. Généralités.....	24
1.2.2. Approche compartimentale.....	25
1.2.3. Approche populationnelle .....	26
1.2.4. Erreur résiduelle .....	27
1.2.5. Estimation Bayésienne .....	27
1.3. Machine Learning .....	28
1.3.1. Définition .....	28
1.3.1.1. L'apprentissage supervisé.....	28
1.3.1.2. L'apprentissage non supervisé.....	29
1.3.1.3. L'apprentissage par renforcement.....	29
1.3.2. Exemples d'algorithmes d'apprentissage supervisé.....	30
1.3.3. Prédiction de doses par le Machine learning .....	31
1.4. Objectif de l'étude .....	31
Matériel et méthode.....	32
2.1. Processus de simulation .....	32
2.2. Définition de l'événement.....	32
2.3. Analyse d'apprentissage automatique.....	32
2.4. Détermination du seuil de probabilité optimal pour le ML .....	33
2.5. Validation externe .....	33
2.6. Nomogramme de dose selon l'algorithme d'apprentissage automatique et selon le modèle de PKPOP .....	34
2.7. Application Shiny .....	35
Résultats .....	36
3.1. Simulations et données.....	36
3.2. Performances de l'algorithme d'apprentissage automatique et choix du seuil de probabilité .....	37
3.3. Validation externe .....	38
3.4. Nomogrammes de doses .....	41
3.5. Application Shiny .....	41
Discussion.....	44
Conclusion .....	46

Références bibliographiques .....	47
Annexes .....	53
Serment De Galien.....	56

## Table des illustrations

---

Figure 1. Structure moléculaire de la daptomycine ( $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$ ) (3).....	17
Figure 2. Mécanisme d'action de la daptomycine (5).....	18
Figure 3. Modèle bi-compartmental .....	25
Figure 4. Apprentissage supervisé .....	29
Figure 5. Apprentissage non supervisé .....	29
Figure 6. Représentation du surapprentissage et du sous apprentissage (58) .....	30
Figure 7. Représentation d'un algorithme SVM simple dans un espace bidimensionnel et avec deux types de données d'entraînement (protéines ordonnées et protéines désordonnées) (58) .....	31
Figure 8. Matrices de confusion et précisions.....	37
Figure 9. Diagramme d'importance du ML.....	37
Figure 10. Proportions des évènements dans les doses ML et doses réelles .....	40
Figure 11. Proportion des évènements dans les doses ML et doses réelles avec la clairance de la créatinine calculée selon CKD-EPI .....	40
Figure 12. Proportion des évènements dans les doses ML et doses réelles avec la clairance de la créatinine calculée selon MDRD .....	41

## Table des tableaux

---

Tableau 1. Concentrations critiques (mg/L) de la daptomycine selon l'EUCAST 2023.....	19
Tableau 2. Formules et définitions des poids calculés et/ou mesurés.....	23
Tableau 3. Comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'exposition des profils simulés à des patients en bonne santé à l'état d'équilibre après plusieurs administrations IV .....	36
Tableau 4. Détermination du meilleur seuil de probabilité pour le ML à partir de 100 patients extraits aléatoirement de la base d'entraînement .....	38
Tableau 5. Tableau de comparaison des caractéristiques des profils simulés et des patients réels, EI : Ecart Interquartile, CREATCL : clairance de la créatinine.....	39
Tableau 6. Doses proposées (en mg) par l'algorithme de ML et le modèle de PKPOP chez les hommes selon le poids et la clairance de la créatinine.....	42
Tableau 7. Doses proposées (en mg) par l'algorithme de ML et par le modèle de PKPOP chez les femmes selon le poids et la clairance de la créatinine .....	43

# Introduction

## 1.1. La daptomycine

### 1.1.1. Structure

La daptomycine est un antibiotique découvert dans les années 1980 par le laboratoire Eli Lilly et approuvé pour la première fois par la Food and Drug Administration (FDA) en 2003 (1,2). C'est un lipopeptide cyclique issu de la fermentation de *Streptomyces roseosporus*, une bactérie de la classe des Actinomycètes. La daptomycine est une molécule amphiphile qui peut être dissociée en trois parties (Figure 1) (3) :

- un décapeptide cyclique
- un tripeptide linéaire (L-Tryptophane, D-Asparagine, L-Aspartate)
- une chaîne latérale hydrophobe : l'acide décanoïque.

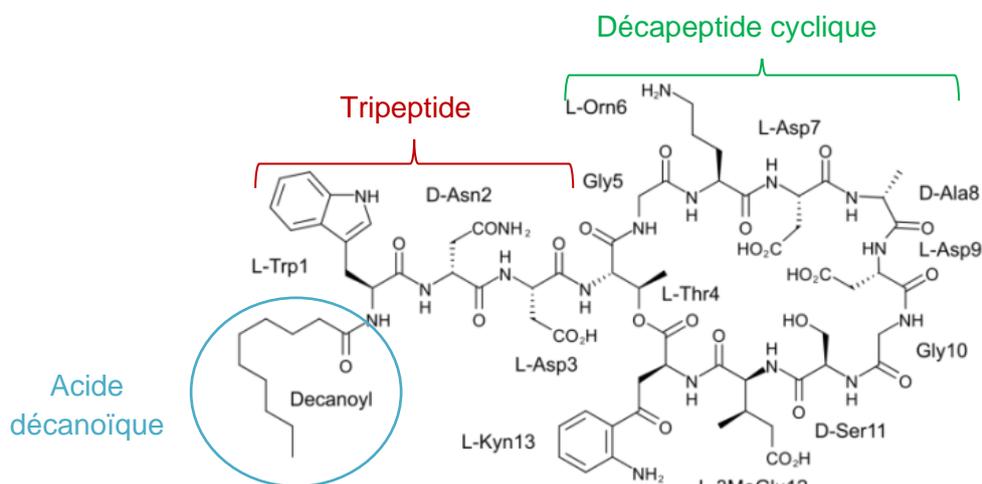


Figure 1. Structure moléculaire de la daptomycine ( $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$ ) (3)

### 1.1.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action précis et complet de la daptomycine n'est pas entièrement connu. Des zones d'ombre concernant les mécanismes d'altération de l'homéostasie de la membrane bactérienne restent encore à clarifier.

L'activité de la daptomycine est calcium dépendante puisque celle-ci se lie aux ions calcium ( $Ca^{2+}$ ) pour former un complexe cationique ( $DAP-Ca^{2+}$ ). La charge positive ainsi créée permet l'insertion du complexe dans la membrane bactérienne riche en phosphatidylglycérol. Par la suite, le complexe  $DAP-Ca^{2+}$  s'oligomérisse entre le feuillet externe et interne de la membrane pour former un canal ionique perméable aux ions potassium et sodium ainsi qu'aux ions de métaux alcalins à l'origine d'une dépolarisation membranaire (4,5). L'arrêt de la synthèse de protéines, d'ADN et d'ARN est responsable la mort de la cellule bactérienne (6).

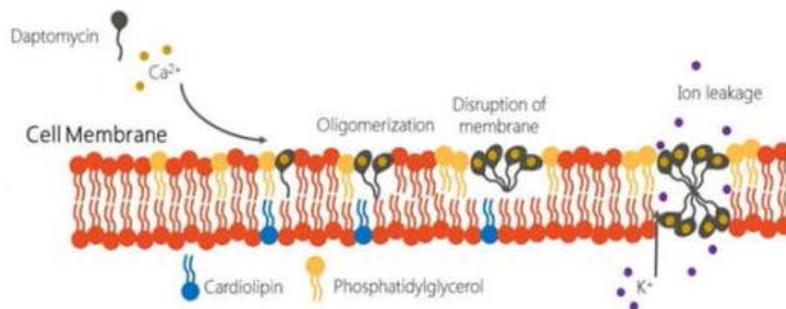


Figure 2. Mécanisme d'action de la daptomycine (5)

D'autres hypothèses ont aussi été avancées concernant le mécanisme d'action de la daptomycine. Ainsi, une étude a montré que cet antibiotique pouvait potentiellement entraîner une perturbation de la structure de la membrane bactérienne puisqu'en présence d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  et de phosphatidylglycérol, la daptomycine est capable d'extraire les lipides membranaires d'un liposome unilamellaire géant (7). D'autre part, l'hypothèse d'une inhibition de la synthèse du peptidoglycane et de l'acide lipotéichoïque de la paroi bactérienne a aussi été avancée mais le mécanisme complet de ce processus reste encore mal connu (5).

### 1.1.3. Spectre d'activité et résistances

La daptomycine est un antibiotique bactéricide et concentration dépendant avec un effet post antibiotique prolongé de 6 à 8 heures (6). C'est un médicament précieux puisqu'il est actif sur les bactéries à gram-positif et efficace sur les souches multi-résistantes suivantes (5) :

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM),
- *Enterococcus* résistant à la vancomycine,
- *Staphylococcus aureus* intermédiaire à la vancomycine.

Son haut poids moléculaire et l'incapacité de la daptomycine à traverser les porines font des bactéries à gram négatif des micro-organismes naturellement résistants à cet antibiotique. En outre, il est important de noter que plusieurs mécanismes de résistances acquises ont également été mis en évidence chez les bactéries à gram positif.

La mutation du gène MprF (Multiple peptide resistance Factor) chez le *Staphylococcus aureus* est l'un des plus fréquents et mieux connus mécanismes de résistance acquise (8). Cette mutation est à l'origine de l'ajout d'un résidu lysine au phosphatidylglycérol induisant une diminution de la charge positive membranaire. Ainsi on observe un effet de répulsion entre le complexe DAP- $\text{Ca}^{2+}$  et la membrane bactérienne (8,9).

L'augmentation de la synthèse de cardiolipides au niveau de la membrane bactérienne provoquée par la mutation du gène CIs (Cardiolipin Synthetase) est observée chez *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* (5). Cette mutation constitue un autre mécanisme bactérien de résistance acquise. La synthèse de cardiolipides va entraîner une consommation accrue de phosphatidylglycérol essentiel au mécanisme

d'action de la daptomycine (10). Une étude réalisée in vitro appuie l'existence de ce mécanisme puisque des liposomes enrichis de 10% de cardiolipides inhiberaient la formation de pores par la daptomycine (11).

Les mutations du gène LiaSR mêlées à la régulation de réponse au stress cellulaire chez *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont aussi impliquées dans des mécanismes de résistances (12).

Si l'on s'intéresse aux concentrations critiques inférieures et supérieures, elles sont de 1 mg/L pour le staphylocoque comme l'indique le Tableau 1. Toutefois, l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ne se positionne pas sur les concentrations critiques pour les entérocoques, car même des posologies supérieures à celles proposées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la daptomycine (12 mg/kg/jour) ne sont pas toujours efficaces sur les isolats sauvages d'*Enterococcus faecalis* (avec une concentration minimale inhibitrice [CMI] de 4 mg/L) et *Enterococcus faecium* (avec une CMI entre 4 et 8 mg/L) (13).

Tableau 1. Concentrations critiques (mg/L) de la daptomycine selon l'EUCAST 2023

	Concentration critique inférieure	Concentration critique supérieure
<i>Staphylococcus</i> spp	1	1
<i>Enterococcus</i> spp	Non défini	Non défini

Les résistances à la daptomycine sont relativement rares. Le rapport de surveillance « SENTRY program » reprend les isolats bactériens issus de bactériémies dans plus de 200 centres médicaux (en Amérique, en Europe et en Asie) entre 1997 et 2016. Ces 20 années de surveillance ont montré que les résistances à la daptomycine étaient inférieures à 0,1% pour le *Staphylococcus aureus* et les entérocoques (14).

Afin de prévenir l'émergence de résistances, plusieurs études suggèrent que de fortes doses de daptomycine pourraient diminuer l'apparition de bactéries résistantes. Il est à noter que ces études s'appuient seulement sur des essais in vitro et ne prennent pas en compte l'éventuelle toxicité de la daptomycine. Dans une étude in vitro, Rose et al (15) ont montré à partir de simulations de végétations endocardiques qu'en comparaison à des posologies de 10 mg/kg de daptomycine, une posologie de 6 mg/kg entraînait l'apparition de résistances chez les *Staphylococcus aureus* pré-exposés à la vancomycine. Une autre étude in vitro suggère que l'utilisation de doses allant de 10 à 12 mg/kg chez des entérocoques résistants à la vancomycine permettrait de limiter l'apparition de résistances (16).

Un autre moyen de minimiser l'apparition de résistances serait de coupler l'utilisation de la daptomycine à une  $\beta$ lactamine dans le traitement des infections à staphylocoques ou à entérocoques. Le mécanisme de cette synergie n'est pas totalement élucidé mais il pourrait s'expliquer par la diminution des charges positives de la membrane bactérienne lorsqu'elle est

mise en contact avec une  $\beta$ lactamine (5). Ainsi, le complexe DAP- $\text{Ca}^{2+}$  se lierait plus facilement à la membrane bactérienne.

#### 1.1.4. Utilisations et indications

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la daptomycine est généralement administrée quotidiennement par une perfusion intraveineuse (IV) courte de 30 minutes. Cet antibiotique est indiqué dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous à une dose de 4 à 6 mg/kg/jour, mais aussi dans les endocardites du cœur droit et les bactériémies à *Staphylococcus aureus* à la dose de 6 mg/kg/jour (17).

Depuis sa première mise sur le marché français en 2003, le recours à la daptomycine est en constante augmentation. Le rapport de surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé établi par la mission SPARE (Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Etablissement de santé) montre une augmentation de 1090,3% de l'utilisation de la daptomycine en France entre l'année 2012 et 2021 (18). A l'inverse, d'après ce même rapport, on observe une diminution de 21% de l'utilisation de la vancomycine entre 2012 et 2021. Cette tendance peut s'expliquer par la simplicité d'utilisation et de suivi de la daptomycine mais aussi par une majoration des doses et une multiplication des indications dans les recommandations de sociétés savantes.

En pratique clinique, la daptomycine est prescrite dans des indications et des doses hors AMM. La Société Européenne de Cardiologie recommande une posologie de 10 mg/kg/jour dans la prise en charge des endocardites infectieuses à SARM sur valves natives en alternative à la vancomycine ou en cas d'allergie aux pénicillines (19). Par ailleurs, l'Infectious Disease Society of America recommande l'administration de la daptomycine à des posologies de 6 mg/kg/jour dans le traitement des infections de prothèses articulaires ainsi que dans les infections ostéoarticulaires comme alternative à la vancomycine (20). D'autre part, la société de pathologie infectieuse de langue française préconise l'utilisation de la daptomycine dans le traitement des arthrites septiques à une posologies de 10 mg/kg/jour (21) mais aussi dans les infections disco vertébrales à des posologies de 10 à 12 mg/kg/jour (22). Des posologies de daptomycine allant jusqu'à 12 mg/kg/jour sont retrouvées dans la littérature, en particulier dans les populations de patients souffrant de brûlures (23,24).

#### 1.1.5. Pharmacocinétique

Du fait de sa nature peptidique et de son haut poids moléculaire, la daptomycine a une très faible biodisponibilité orale. Son instabilité est en partie expliquée par sa dégradation enzymatique dans le tractus gastro intestinal (25,26).

Selon son RCP, en perfusion IV de 30 minutes, la daptomycine présente une cinétique linéaire pour des doses allant de 4 à 12 mg/kg (17). Une fois présente dans le compartiment sanguin, la daptomycine se lie fortement aux protéines plasmatiques (92%) et plus particulièrement à l'albumine (27,28).

Pour la distribution et la pénétration dans les tissus, la daptomycine possède un faible volume de distribution chez l'adulte en bonne santé (0,1 L/kg) ce qui suggère qu'elle diffuse principalement dans les compartiments plasmatiques et extracellulaires (17,27,28). Concernant la diffusion de la daptomycine dans le liquide céphalo rachidien, une étude a

montré que seul 6% de la daptomycine administrée traversait la barrière hématoencéphalique chez des modèles animaux. Ces concentrations se sont pourtant révélées efficaces dans le traitement de méningites à pneumocoque (29). Néanmoins, la majorité des informations retrouvées sur le sujet sont des études de cas et aucun essai contrôlé randomisé ou étude observationnelle n'a été publié (30). Dans les poumons, la daptomycine diffuse correctement mais son efficacité est fortement limitée par la présence de surfactant pulmonaire naturellement riche en phosphatidylglycérol (31). Au niveau osseux et articulaire, la daptomycine diffuse très bien dans le liquide synovial (54%) mais pénètre moins bien dans le tissu osseux (9,5% pour le fémur et 8,2% pour le tibia) (32). Ces derniers taux de diffusion peuvent être mis en parallèle avec la fraction libre du médicament (soit environ 8%).

La daptomycine est très peu métabolisée par le foie, elle n'impacte pas le cytochrome P450 (33). Elle est principalement éliminée dans les urines sous forme inchangée et son temps de demi-vie est estimé à environ 9h (28).

### **1.1.6. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD)**

Il est possible d'estimer la relation dose/effet via les paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine. L'indice PK/PD proposé pour suivre l'activité antibactérienne de la daptomycine est un rapport AUC/CMI supérieur à 666. Ce chiffre est à relier avec une augmentation de la mortalité observée chez les patients atteints d'infections bactériennes graves à gram-positif lorsque le rapport AUC/CMI était inférieur à 666 (34). Une autre étude in vitro a mis en évidence qu'un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à 200 permettrait de limiter l'apparition de résistances chez *S.aureus* (35).

D'autre part, la myotoxicité de la daptomycine peut être estimée par une élévation de la créatine phosphokinase (CPK). Il a été montré que les patients traités par daptomycine avaient un risque plus élevé d'augmentation de leur CPK si leur concentration résiduelle ( $C_0$ ) en daptomycine était supérieure à 24,3 mg/L (36). Récemment une équipe lyonnaise a mis en évidence qu'une  $ASC_{0-24h} > 939$  mg/h/L était associée à une augmentation par 3 du risque de toxicité musculaire (37). L'ASC est donc un paramètre intéressant puisqu'elle permet d'évaluer l'activité antibactérienne ainsi que la toxicité de la daptomycine.

### **1.1.7. Variabilité pharmacocinétique**

La daptomycine présente une variabilité interindividuelle non négligeable (34) faisant intervenir plusieurs facteurs comme la fonction rénale, le sexe, la température corporelle et le poids. Les trois principaux paramètres de variabilité interindividuelle (fonction rénale, poids et sexe) seront décrits dans cette partie.

#### **1.1.7.1. La fonction rénale**

L'élimination de la daptomycine est principalement rénale, il est donc cohérent que l'état fonction rénale soit présenté dans plusieurs études comme le principal élément perturbant la variabilité interindividuelle (38,39). Dans une étude de pharmacocinétique réalisée chez des patients avec une atteinte rénale, Chaves et al. (38) ont montré une augmentation de l'exposition à la daptomycine d'un facteur de 3 à 3,5 chez les patients souffrant d'insuffisance

rénale terminale et hémodialysés. De plus, cette étude montre qu'il serait plus prudent d'administrer la daptomycine toutes les 48 heures chez l'insuffisant rénal sévère atteint de bactériémie à *S.aureus* et traité par 6 mg/kg de daptomycine.

Le RCP de la daptomycine recommande également d'augmenter l'intervalle de prise de la daptomycine avec une administration toutes les 48h chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou chez les patients dialysés (17). La daptomycine est lentement dialysable (15% de la dose administrée par hémodialyse et 11% par dialyse péritonéale) (17).

### 1.1.7.2. Le poids

Plusieurs études ont montré qu'une posologie basée sur le Poids Réel Mesuré (PRM) pouvait entraîner une surexposition à la daptomycine chez les patients obèses par rapport à des sujets non obèses. Pour rappel, l'obésité est définie selon l'Organisation Mondiale de la Santé par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Dans une étude multicentrique sur 126 patients hospitalisés ayant reçu des doses de daptomycine inférieures à 8 mg/kg basées sur le PRM pendant au moins 7 jours, 8,4% des patients ont vu leurs CPK augmenter de 1000 UI/L et 13,7% à plus de 500 UI/L. L'étude suggère qu'une augmentation du risque d'élévation des CPK existe notamment chez les patients souffrant d'obésité morbide (27).

Dans un essai ouvert monocentrique, après l'administration d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine, l'ASC des sujets obèses était augmentée de 30 à 35 % par rapport aux sujets non obèses (40). Une autre étude menée par Pai et al. (41) a montré une augmentation de l'ASC et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ), après une injection de 4 mg/kg de daptomycine, de près de 60 % chez les sujets obèses morbides (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) comparés aux sujets non obèses. Cette surexposition s'expliquerait par un rapport non linéaire et non proportionnel entre l'augmentation du poids réel total et le volume de distribution (42) ainsi que par des doses administrées en mg/kg plus élevées chez les patients obèses. Dans une autre étude, des simulations de Monte Carlo (MC) ont montré une augmentation de l'exposition à la daptomycine chez les patients obèses par rapport aux patients non obèses avec une ASC, une  $C_0$  et une  $C_{max}$  deux fois plus élevées chez les sujets souffrant d'obésité morbide. Pour cette raison, les auteurs proposent l'utilisation d'une dose fixe de daptomycine chez les patients obèses (43).

Une alternative à l'utilisation du poids réel mesuré a été envisagée avec le poids corrigé pour l'adaptation de la posologie de daptomycine chez le patient obèse. Le tableau 2 ci-dessous résume les différents poids utilisés pour l'adaptation de posologie :

Tableau 2. Formules et définitions des poids calculés et/ou mesurés

Type	Définition	Formule
Poids Réel Mesuré (PRM)	Poids total mesuré indépendamment de la composition corporelle, de la taille et du sexe de l'individu	
Poids Idéal (PI)	Prise en compte du sexe et de la taille de l'individu	$= X + 0.89$ (taille en cm - 152.4) avec $X = 49.9$ (homme) ou $45.4$ (femme) (44)
Poids Ajusté (PA)	Calculé en fonction du PRM et du PI associé à un facteur de correction choisi en fonction du médicament administré au patient	$= PI + \text{facteur de correction} * (PRM - PI)$ (45)

Une étude monocentrique rétrospective a comparé deux cohortes de patients obèses traités par daptomycine (50 patients avec des posologies adaptées avec le PMR et 51 patients en fonction du PA avec un facteur de correction de 0,4). Les résultats de cette étude ne montrent aucune différence significative entre les deux cohortes concernant les taux d'échecs cliniques (développement de résistance, décès ou réadmission à 90 jours, modification de l'antibiothérapie après recrudescence de symptômes) (46). Une autre étude propose l'utilisation du PI pour ajuster la posologie de la daptomycine. Leur taux de succès clinique est similaire lors de l'utilisation du PI comparativement au PRM (47).

Avec l'incidence croissante de l'obésité ainsi que la pharmacocinétique particulière de ces patients, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir des posologies optimales de daptomycine dans cette population.

### 1.1.7.3. Le sexe

Selon le modèle de pharmacocinétique de population (PKPOP) de Dvorchik, la cinétique de la daptomycine est linéaire et la variabilité interindividuelle de la clairance de la daptomycine dépend principalement de la fonction rénale suivie du sexe et de la température corporelle du patient. La variabilité impliquant le sexe peut notamment être expliquée par l'utilisation de la formule de Cockcroft et Gault pour l'estimation de la clairance de la créatinine (48). Un autre modèle de PKPOP développé par Goutelle et al (49) a montré un effet plus important du sexe sur la clairance et le volume central de distribution par rapport à l'effet décrit par Dvorchik, conduisant les auteurs à proposer une dose initiale de 8 mg/kg chez la femme et 10 mg/kg chez l'homme pour des infections ostéoarticulaires.

### 1.1.8. Effets indésirables et sécurité de la daptomycine

D'après le RCP de la daptomycine, les effets indésirables fréquemment recensés ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) sont les suivants (17):

- Infections fongiques, infections des voies urinaires

- Anémie
- Anxiété, insomnie
- Etourdissements, céphalées
- Hypertension, hypotension
- Troubles gastro intestinaux (nausée, vomissement, constipation, diarrhée, ballonnement, flatulence et distension)
- Perturbation du bilan hépatique (augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase ou des phosphatases alcalines)
- Eruption, prurit
- Douleurs des membres, augmentation des CPK
- Réaction au site de perfusion, pyrexie et asthénie

L'analyse des bases de données multicentriques Cubicin® Outcomes Registry and Experience (CORE) et European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORE) par Seaton et al a permis d'explorer l'efficacité et la sécurité de la daptomycine après commercialisation. Sur 11 557 patients recensés entre 2004 et 2012, 5,4% ont déclaré un effet indésirable et 1,2% un effet indésirable grave lié à la daptomycine dans les 30 jours après administration (50).

Il est intéressant de souligner que l'effet de la daptomycine sur les CPK a été observé dès les premiers essais pré cliniques. Pour cette raison, afin de réduire le risque de toxicité musculaire, la stratégie d'une perfusion courte journalière a été privilégiée (51). De plus, il semblerait que l'augmentation des CPK et la myotoxicité de la daptomycine soient dose et concentration dépendant (52). Dans une étude, la corrélation entre la  $C_0$  et les CPK décrite par Bhavnani et al. (36) a été étudiée à partir de simulations de MC pour déterminer la probabilité de toxicité pour différentes posologies. Ainsi, les probabilités de toxicité pour des doses de 6 mg/kg/jour étaient de 3,3% et de 17,7% pour des doses de 12 mg/kg/jour (53).

En 2012 après plusieurs signalements de cas de pneumonies à éosinophiles, la FDA a publié une étude reprenant les données de la littérature et de sa base de surveillance post commercialisation entre 2004 et 2010 afin de sensibiliser les professionnels de santé à cet effet indésirable (54). En France, c'est une note de santé par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qui est dirigée à l'intention des professionnels de santé. Bien que rare, la pneumonie à éosinophiles est un effet indésirable grave dont l'apparition pourrait être favorisée par de fortes doses de daptomycine (55).

## **1.2. Pharmacocinétique de population**

### **1.2.1. Généralités**

La pharmacocinétique de population permet de recueillir des connaissances sur une population à partir d'un échantillon de patients. Elle prédit l'évolution de la concentration d'un médicament dans le temps en fonction de la dose administrée et décrit la distribution des paramètres pharmacocinétiques (PK) d'absorption ( $K_a$  ou constante de vitesse d'absorption), de distribution ( $V_d$  ou volume de distribution) et d'élimination d'un médicament (clairance du

médicament ou CL). Les modèles qui en découlent caractérisent et estiment la variabilité inter-individuelle et intra-individuelle d'un médicament et sont particulièrement intéressants pour l'étude d'une administration individualisée.

L'adaptation posologique à l'aide de la PKPOP est rendue possible grâce à trois éléments :

- Des prélèvements de patients ayant reçus le médicament : Les données liées à l'administration et aux mesures de concentrations sont nécessaires comme la dose, la voie, la durée et le moment d'administration ou le nombre et l'heure des prélèvements. Les caractéristiques intrinsèques aux patients doivent aussi être recueillies (âge, poids, sexe, estimation de la fonction rénale, albuminémie, ...).
- Un modèle compartimental : Le modèle le plus proche de la distribution réelle du médicament dans l'organisme doit être choisi. Il sera associé à un modèle statistique décrivant l'erreur individuelle et l'erreur résiduelle.
- Un logiciel de modélisation : Il permet d'estimer au mieux les paramètres pharmacocinétiques d'intérêts.

### 1.2.2. Approche compartimentale

L'approche compartimentale est un modèle de structure où la distribution du médicament dans l'organisme du patient est modélisée par des compartiments virtuels exprimés par des équations différentielles. Les équations différentielles correspondent à la différence entre les entrées et les sorties d'un compartiment donné. Le choix du nombre de compartiments doit s'adapter au plus près de la distribution du médicament dans l'organisme. Un modèle bi-compartimental et ses équations différentielles associées sont représentés dans la figure 3 pour une administration IV d'un médicament.

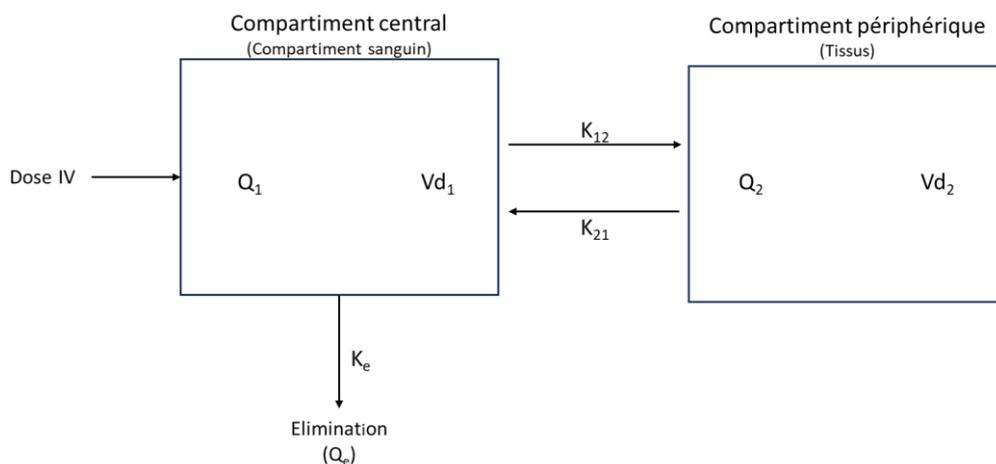


Figure 3. Modèle bi-compartimental

Equations différentielles décrivant le modèle bi-compartimental de la figure 3 :

- $\frac{dQ_1}{dt} = -[(K_{12} + K_e) \times Q_1] + K_{21} \times Q_2$
- $\frac{dQ_2}{dt} = -K_{21} \times Q_2 + K_{12} \times Q_1$

Les concentrations dans les deux compartiments à un temps (t) sont définies par les équations suivantes :

$$- C_1(t) = \frac{Q_1(t)}{Vd_1}$$

$$- C_2(t) = \frac{Q_2(t)}{Vd_2}$$

Avec :

$Q_1$  = Quantité de médicament dans le compartiment central (mg, g)

$Q_2$  = Quantité de médicament dans le compartiment périphérique (mg, g)

$Q_e$  = Quantité de médicament éliminée (mg, g)

$Vd_1$  = Volume de distribution du compartiment central (L)

$Vd_2$  = Volume de distribution du compartiment périphérique (L)

$K_{12}$  = Constante de vitesse d'échange du compartiment central vers le compartiment périphérique ( $\text{min}^{-1}$ ,  $\text{h}^{-1}$ )

$K_{21}$  = Constante de vitesse d'échange du compartiment périphérique vers le compartiment central ( $\text{min}^{-1}$ ,  $\text{h}^{-1}$ )

$K_e$  = Constante d'élimination ( $\text{min}^{-1}$ ,  $\text{h}^{-1}$ )

$C_1$  = Concentration en médicament dans le compartiment central ( $\text{mg.L}^{-1}$ ,  $\text{g.L}^{-1}$ )

$C_2$  = Concentration en médicament dans le compartiment périphérique ( $\text{mg.L}^{-1}$ ,  $\text{g.L}^{-1}$ )

### 1.2.3. Approche populationnelle

L'approche populationnelle permet de résoudre les équations différentielles du modèle compartimental grâce aux concentrations mesurées chez un échantillon de patients. La PKPOP repose sur l'utilisation de méthodes statistiques en une ou deux étapes et majoritairement sur le principe de maximum de vraisemblance pour l'estimation des paramètres PK généraux. Le maximum de vraisemblance correspond à l'estimation des paramètres statistiques qui rend maximale la probabilité des résultats observés dans l'échantillon.

La méthode en deux étapes est une méthode d'analyse pharmacocinétique standard puisqu'elle consiste à réaliser des cinétiques individuelles pour chacun des patients de l'échantillon. Cette méthode nécessite un grand nombre de prélèvements par patient. Dans un premier temps, l'objectif est de calculer les paramètres PK de chaque patient puis dans un second temps d'en déduire les valeurs moyennes et les matrices de covariances des paramètres PK de la population étudiée.

La méthode en une étape nécessite moins de prélèvements car elle fonctionne avec l'ensemble des données des patients. Les prélèvements peuvent être répartis chez plusieurs patients, il est même possible pour certains patients de n'avoir qu'un seul prélèvement. C'est la méthode la plus adaptée à la PK clinique et elle peut être divisée en deux approches permettant d'estimer la distribution des paramètres PK et donc la variabilité interindividuelle : l'analyse paramétrique et l'analyse non paramétrique. Dans l'approche paramétrique on suppose a priori d'une distribution normale ou log normale des paramètres PK. Chaque paramètre PK est constitué par la somme de deux termes :

- L'effet fixe : paramètre constant d'un patient à l'autre

- L'effet aléatoire : paramètre variable d'un sujet à l'autre, corrélé à certaines caractéristiques des patients appelées covariables.

Exemple d'estimation de la clairance d'un médicament pour un patient  $i$  :

$$CL_i = CL + (\hat{\epsilon}^{CL})_i \quad \text{avec : } CL = \text{effet fixe et } (\hat{\epsilon}^{CL})_i = \text{effet aléatoire}$$

La fonction de vraisemblance prend en compte l'ensemble des concentrations mesurées chez tous les patients. Cette fonction sera maximisée pour estimer au mieux les effets fixes et les effets aléatoires des différents paramètres PK. Un programme informatique connu pour l'analyse paramétrique est NONMEM (NONlinear Mixed Effects Modeling) mis au point par Lewis Sheiner (56).

L'analyse non paramétrique utilise un calcul de probabilité pour estimer chaque paramètre PK. Contrairement à l'analyse paramétrique, la distribution des paramètres PK n'est pas estimée a priori, mais sous la forme d'une distribution discrète de probabilités (57). La probabilité conditionnelle des résultats expérimentaux est calculée par rapport à cette distribution. Parmi les programmes existants, le package R Pmetrics utilise une approche non paramétrique (58).

#### 1.2.4. Erreur résiduelle

Dans une analyse non linéaire à effets mixtes, l'erreur résiduelle ( $\epsilon$ ) du paramètre PK correspond à l'estimation de l'écart existant entre les concentrations individuelles prédites et les concentrations observées. Cette variabilité s'explique par les erreurs analytiques (erreur horaire de prélèvement, détermination des concentrations plasmatiques) ou des erreurs pouvant être liées au choix du modèle compartimental.

Les trois modèles suivants sont capables de définir l'erreur résiduelle :

- Le modèle additif :  $DV = IPRED + \epsilon$
- Le modèle proportionnel :  $DV = IPRED + \epsilon \cdot IPRED$
- Le modèle mixte :  $DV = IPRED + \epsilon_1 \cdot IPRED + \epsilon_2$

Avec DV = Concentrations observées et IPRED = Concentration individuelle prédite

#### 1.2.5. Estimation Bayésienne

Le théorème de Bayes permet d'estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels et donc les cinétiques individuelles une fois que les distributions ont été définies et que le modèle pharmacostatistique a été choisi. Il est exprimé selon des probabilités conditionnelles par la formule suivante :

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) \times P(A)}{P(B)}$$

Avec :

- $A$  et  $B$  deux évènements
- $P(A|B)$  : Probabilité conditionnelle que l'évènement  $A$  se réalise si l'évènement  $B$  s'est réalisé

- $P(B|A)$  : Probabilité conditionnelle que l'évènement B se réalise si l'évènement A s'est réalisé
- $P(A)$  et  $P(B)$  : Probabilités de l'évènement A et B

## 1.3. Machine Learning

### 1.3.1. Définition

Le Machine Learning (ML) aussi appelé apprentissage automatique est une branche de l'intelligence artificielle. Arthur Samuel est connu pour avoir mis au point le premier algorithme de ML capable d'apprendre le jeu de dames (59). Ce pionnier de l'intelligence artificielle définissait son travail comme la programmation d'un ordinateur de telle manière à ce qu'il puisse apprendre de ses expériences.

En d'autres termes, le ML est un algorithme capable d'apprendre et d'améliorer ses performances de façon automatique à partir d'un grand nombre de données fournies. Cette discipline peut être divisée en trois catégories : l'apprentissage supervisé, l'apprentissage non supervisé et l'apprentissage par renforcement.

#### 1.3.1.1. L'apprentissage supervisé

Les algorithmes d'apprentissage supervisé sont principalement utilisés pour des problèmes de classification ou de régression (60). L'objectif de l'algorithme est d'apprendre à réaliser une prédiction à partir d'une base de données (dataset) contenant des observations étiquetées connues (61,62). Pour être plus précis, le dataset contient une variable  $y$  (cible) ainsi que les observations  $X$  (features) qui influencent la valeur de  $y$ . Il est possible de représenter cette relation par la fonction  $f(X)=y$ . L'objectif de l'apprentissage supervisé sera d'établir et de comprendre la relation linéaire ou non entre  $X$  et  $y$ .

Une fois le dataset créé, les données sont divisées dans une base d'entraînement et une base test. Les données de la base d'entraînement vont permettre à l'algorithme d'apprendre à prédire  $y$  en fonction de  $X$ . L'algorithme va ensuite appliquer ce qu'il a appris sur les données de la base test afin de confirmer ses performances d'apprentissage. Sous la forme d'un schéma simplifié, la figure 4 résume les différentes étapes de l'apprentissage supervisé.

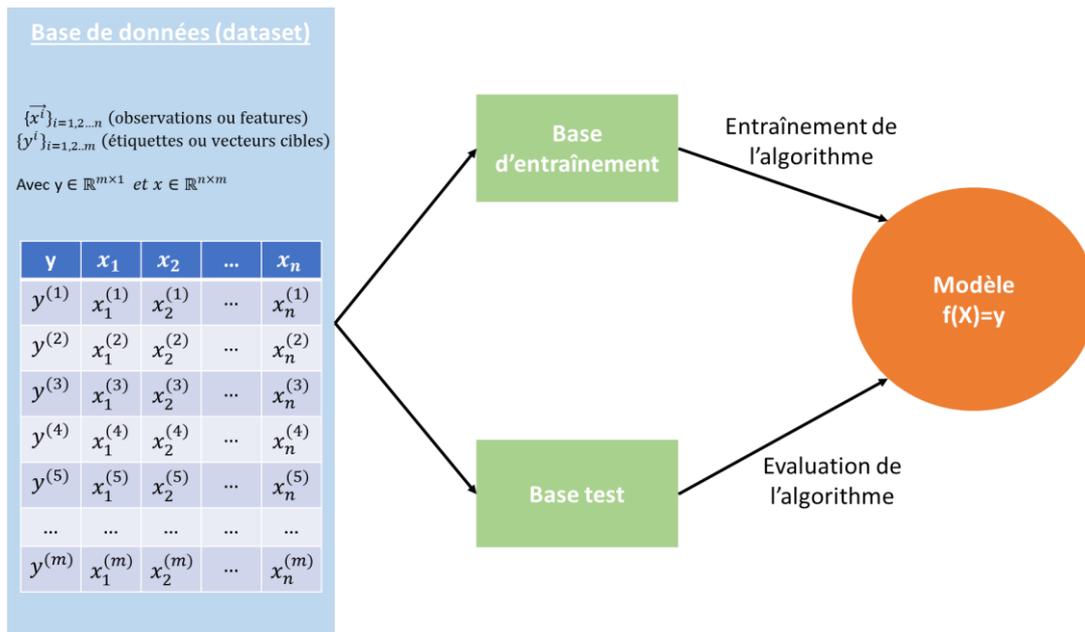


Figure 4. Apprentissage supervisé

### 1.3.1.2. L'apprentissage non supervisé

Dans ce type d'apprentissage les données ne sont pas étiquetées, ce sont des observations brutes ( $x^1, x^2, \dots, x^n$ ) qui sont modélisées par l'algorithme afin de mieux les comprendre (62).

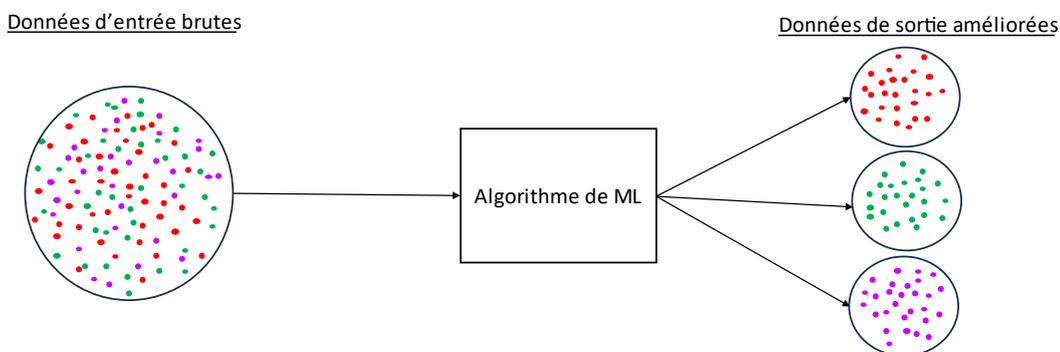


Figure 5. Apprentissage non supervisé

Cette catégorie d'algorithmes est principalement utilisée pour partitionner des données ou pour découvrir des relations auparavant inconnues entre celles-ci (60).

### 1.3.1.3. L'apprentissage par renforcement

L'apprentissage par renforcement est une méthode plus complexe. Selon la situation, l'algorithme va apprendre les meilleures actions à mener grâce à un système de récompense (63).

### 1.3.2. Exemples d'algorithmes d'apprentissage supervisé

Les algorithmes d'apprentissage supervisé se divisent en modèles de régression utilisés pour prédire des valeurs continues ainsi qu'en modèles de classification capables de prédire des valeurs discrètes. Nous allons nous pencher sur quelques exemples d'algorithmes d'apprentissage supervisé.

Le premier modèle est la régression logistique, elle permet d'établir un lien entre une variable dépendante dichotomique et une ou plusieurs variables indépendantes (64). C'est un algorithme de classification capable de donner une estimation de la probabilité d'un événement (0 ou 1) à travers sa fonction logistique (65).

L'arbre de décision est un autre exemple de modèle. Il correspond à un algorithme capable de créer un arbre de décision hiérarchisé composé de branches et de nœuds (60). Chaque nœud correspond à un test permettant de classer les données et chaque branche représente les différentes réponses possibles au test. C'est un algorithme facile d'utilisation pour des tâches de classification et de régression. Cependant les arbres de décision sont limités par leurs difficultés à travailler sur des données hautement dimensionnelles car plus les arborescences sont complexes (plus l'arbre est profond), plus le risque de surapprentissage est élevé.

Le surapprentissage ou overfitting est un problème récurrent dans le ML qu'il faut absolument éviter. Ce phénomène apparaît lorsque l'algorithme prend en compte des informations non importantes et crée une prédiction parfaite qui correspond totalement aux données d'entraînement. Ainsi, l'algorithme ne sera pas généralisable sur des données externes (66). La base test permet d'évaluer ce phénomène. Si l'entraînement du ML a induit un surapprentissage, les données de la base test traitées par l'algorithme généreront des performances très médiocres. Par opposition, le sous apprentissage apparaît lorsque l'algorithme n'établit pas de relations entre les données d'entraînement (Figure 6).

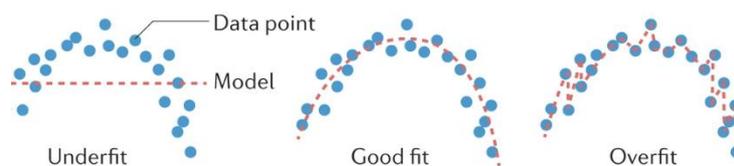


Figure 6. Représentation du surapprentissage et du sous apprentissage (58)

L'algorithme de forêt aléatoire est dérivé des arbres de décision. Il correspond à une combinaison de plusieurs arbres de décision prédictifs non corrélés grâce à la méthode de bagging (67). Pour être plus précis, chaque arbre utilise un sous-ensemble de données tirées de façon aléatoire dans la base d'entraînement. Pour un problème de régression, les résultats de chaque arbre seront moyennés afin d'obtenir une prédiction finale. Dans le cas d'un problème de classification, c'est la fréquence la plus importante retrouvée dans les arbres de décision qui donnera la prédiction finale (= vote majoritaire). Cet algorithme bien que plus lent permet de bénéficier des qualités des arbres de décision tout en limitant le phénomène de surapprentissage.

Les machines à vecteur de support ou Support Vector Machine (SVM) sont utilisées pour des problèmes de classification ainsi que de régression. Ce sont des modèles dont l'objectif est de trouver dans un espace défini l'hyperplan qui divise au mieux un jeu de données. L'hyperplan est construit en utilisant la frontière la plus éloignée des données d'entraînement (marge maximale). Dans le cas où les données ne sont pas linéairement séparables le SVM projette les données d'entraînement dans un espace avec plus de dimensions grâce à la fonction noyau ou Kernel trick (68). Les SVM constituent des algorithmes robustes, peu sensibles au surapprentissage et sont utilisables avec des données hautement dimensionnelles (60).

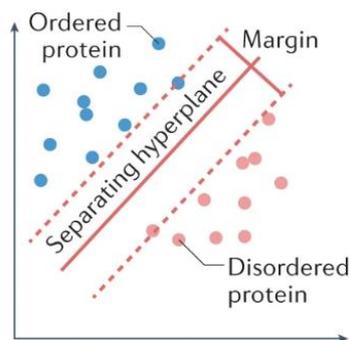


Figure 7. Représentation d'un algorithme SVM simple dans un espace bidimensionnel et avec deux types de données d'entraînement (protéines ordonnées et protéines désordonnées) (58)

### 1.3.3. Prédiction de doses par le Machine learning

Des études antérieures ont montré que les algorithmes machine learning développés à partir de simulations de MC basées sur des modèles de PKPOP donnaient des performances très précises. Ces algorithmes ont été développés soit pour prédire l'ASC en fonction des concentrations mesurées et des covariables (69), soit pour prédire la dose initiale uniquement en fonction des covariables (70).

L'utilisation de l'algorithme d'apprentissage automatique dans la prédiction de la première dose de daptomycine pourrait être entraîné et optimisé pour nous fournir une probabilité d'atteinte des valeurs d'ASC optimales tout en garantissant un  $C_0$  inférieur au seuil toxique. Cela permettrait de sécuriser la prescription d'une première dose de daptomycine avec un meilleur rapport bénéfice-risque chez les patients vulnérables.

### 1.4. Objectif de l'étude

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude était de développer un algorithme de ML basé sur des simulations de MC à partir d'un modèle de PKPOP permettant la prédiction de la dose initiale de daptomycine qui maximise l'efficacité et minimise la toxicité en fonction des caractéristiques critiques du patient.

## Matériel et méthode

---

### 2.1. Processus de simulation

Le modèle de PKPOP de la daptomycine publié par Dvorchik et al. (48) a été implémenté dans le package `mrgsolve` R (71). Brièvement, cette publication est un modèle PK à deux compartiments associés à une élimination de premier ordre. La clairance de la daptomycine est liée à la clairance de la créatinine calculée à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault, au poids corporel, au sexe et ainsi qu'à la température corporelle. En ce qui concerne le poids corporel, son élévation est associée à une augmentation du compartiment périphérique ( $V_2$ ) et de la clairance intercompartimentale ( $Q$ ). L'erreur résiduelle est une erreur additive ( $SD = 2,068$  mg/L).

Nous avons simulé 4 500 profils PK pour des doses de daptomycine de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 et 12 mg/kg (avec 500 profils PK par dose) en utilisant le modèle d'erreur résiduelle original. Les covariables telles que le poids corporel et clairance de la créatinine ont été simulées sur la base de la distribution décrite dans l'article original de Dvorchik en utilisant une distribution normale tronquée. Pour ce qui est du sexe, il a été simulé à l'aide d'une distribution binomiale. Afin d'améliorer l'apprentissage du ML et de mieux évaluer les patients vulnérables, 450 profils PK supplémentaires ont été simulés avec des poids ( $\geq 100$ kg) et des clairances de la créatinine ( $\leq 60$  mL/min) extrêmes pour des doses de daptomycine de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 mg/kg (avec 50 profils PK par dose).

Chaque patient a reçu des perfusions virtuelles de 30 minutes de daptomycine avec un intervalle de 24h entre chaque administration. Les profils cinétiques simulés aberrants correspondant à une concentration supérieure à 500 mg/L huit heures après la première perfusion ont été éliminés. Les  $C_{max}$ ,  $C_0$  et ASC à l'état d'équilibre ont été comparés aux données retrouvées dans la littérature afin d'évaluer la mise en œuvre du modèle. L'état d'équilibre est considéré comme atteint après plus de 5 temps de demi-vie de la daptomycine, soit 96h.

### 2.2. Définition de l'événement

L'objectif de l'étude était de développer un algorithme d'apprentissage automatique capable de prédire, en fonction des covariables et de la dose, si un patient était dans la cible ( $ASC > 666$  mg.h/L et  $C_0 < 24,3$  mg/L). L'événement à prédire a été créé à partir du  $C_0$  à l'état d'équilibre mesuré à 95,5h et de l'ASC calculée selon la relation entre la dose et la clairance de la daptomycine (CL) soit :

$$ASC = \frac{Dose}{Cl}$$

### 2.3. Analyse d'apprentissage automatique

Les données ont été préparées dans un format ordonné pour l'analyse du ML à l'aide du package `tidyverse` R (72). Toute l'analyse du ML (prétraitement, modeling et workflow) a été effectuée dans le package R `tidymodels` (73). Les données ont été divisées en un sous-ensemble d'entraînement (75 %) et un sous-ensemble de test (25 %).

Le prétraitement consistait en la normalisation des prédicteurs continus, c'est-à-dire à centrer et mettre à l'échelle la clairance de la créatinine, le poids et la dose.

Par la suite, un algorithme de forêt aléatoire a été développé. Deux validations croisées successives ont été appliquées pour moduler les hyperparamètres ainsi que pour évaluer les performances dans la base d'entraînement (permettant d'éviter le surapprentissage). Pour terminer, l'algorithme final a été évalué dans la base test.

#### 2.4. Détermination du seuil de probabilité optimal pour le ML

Une fois l'algorithme de ML développé, nous avons recherché de manière itérative la dose la plus faible (en commençant à la dose minimale de 4 mg/kg avec des pas de 10 mg jusqu'à 15 mg/kg) associée à la meilleure probabilité d'événement (= concentrations dans la cible).

A partir de la base d'entraînement, nous avons sélectionné le meilleur seuil de probabilité de l'événement sur 100 profils sélectionnés au hasard. Nous n'avons pas utilisé l'ensemble des profils simulés pour des raisons de durée d'exécution.

Pour chaque profil, la première dose la plus faible associée à des probabilités d'événement cible supérieures à 0,70 ; 0,75 ; 0,80 ; 0,85 ; 0,90 puis à 0,95 a été recherchée. L'aire sous la courbe ( $ASC_{ML}$ ) et la concentration résiduelle ( $CO_{ML}$ ) estimées par le ML ont été dérivées de la dose proposée par le ML ( $dose_{ML}$ ) et des paramètres des profils simulés (dose [ $dose_{SIM}$ ], concentration résiduelle [ $CO_{SIM}$ ] et aire sous la courbe [ $ASC_{SIM}$ ]) à l'aide d'un produit en croix :

$$\text{➤ } ASC_{ML} = (ASC_{SIM} * dose_{ML}) / dose_{SIM}$$

$$\text{➤ } CO_{ML} = (CO_{SIM} * dose_{ML}) / dose_{SIM}$$

Ainsi, les proportions d'événements cibles ont été calculées en fonction des doses proposées (avec  $ASC_{ML}$  et  $CO_{ML}$ ) et en fonction de la dose simulée (avec  $ASC_{SIM}$  et  $CO_{SIM}$ ). Le seuil associé à la proportion la plus élevée de profils simulés correctement classés a été choisi comme seuil de probabilité.

#### 2.5. Validation externe

La validation externe a été réalisée à partir d'une base de données utilisée dans l'étude de cohorte publiée par Garreau et al. (49) déclarée à la commission compétente pour la protection des données individuelles (numéro 17-057) et enregistrée sur ClinicalTrials.gov (numéro NCT03134521). Les patients ont été traités par la daptomycine pour des infections osseuses et articulaires entre les années 2012 et 2016. Dans cette base de données, 182 patients ont été inclus avec au moins une concentration de daptomycine mesurée et 459 STP ont été effectués. La plupart des patients inclus ont trois prélèvements par occasion (avant ré-administration, 30 min et 5-6 h après l'administration de daptomycine). D'autres paramètres ont été pris en compte tels que : l'âge, le sexe, le poids, la créatinine sérique, la clairance de la créatinine (estimée par l'équation de Cockcroft-Gault), le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et par la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology), l'utilisation concomitante de rifampicine et

l'historique des administrations de daptomycine. Pour chaque occasion, les ASC ont été calculées à l'aide du modèle de pharmacocinétique de population développé, basé sur 1 à 6 concentrations.

A partir de cette base de données, la recherche de dose itérative a été validée grâce à 411 occasions de STP avec pour chaque patient au moins une concentration avant ré-administration disponible.

Les paramètres de ces 411 occasions (clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault, le sexe et le poids) ont été implémentés dans l'algorithme de ML pour déterminer la première dose optimale. Pour chacune des occasions, nous avons recherché itérativement la première dose la plus faible associée à la meilleure probabilité d'événement cible ( $dose_{ML'}$ ) en commençant à la dose minimale de 4 mg/kg avec une augmentation progressive de 10 mg et en nous arrêtant à la dose maximale de 15 mg/kg. L'ASC ( $ASC_{ML'}$ ) et la concentration résiduelle ( $C0_{ML'}$ ) estimées à partir du ML ont été calculées par un produit en croix :

$$\text{➤ } ASC_{ML'} = (ASC^b * dose_{ML'}) / dose^a$$

$$\text{➤ } C0_{ML'} = (C0^c * dose_{ML'}) / dose^a$$

<sup>a</sup> Dose réelle administrée issue de la base de données externe

<sup>b</sup> ASC de la base de données externe

<sup>c</sup> C0 de la base de données externe

Les proportions de patients ayant des combinaisons d'ASC supérieures ou inférieures à 666 mg.h/L et de C0 supérieures ou inférieures à 24,3 mg/L selon la  $dose_{ML'}$  et la dose initialement administrée (dans la base de données externes) ont été comparées.

Enfin, puisque l'algorithme de ML a été développé à partir du modèle Dvorchik dans lequel la clairance de la créatinine a été calculée à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault, une analyse de robustesse a été réalisée en testant les performances du ML avec une estimation du DFG basée sur les formules MDRD et CKD-EPI dans l'ensemble de la base de données externe des patients.

## 2.6. Nomogramme de dose selon l'algorithme d'apprentissage automatique et selon le modèle de PKPOP

L'algorithme de ML final a été testé avec plusieurs combinaisons de poids (de 50 à 150 kg) et de clairance de la créatinine (de 30 à 150 mL/min). Les doses proposées ont été rapportées dans un nomogramme. Un second nomogramme a été réalisé à partir des mêmes combinaisons de poids et de clairance de la créatinine en utilisant les équations du modèle PKPOP de Dvorchik. Les doses issues de ce second nomogramme ont été calculées pour atteindre une probabilité supérieure d'avoir une ASC >666 mg.h/L et une probabilité inférieure à 0,2 d'obtenir un C0 >24,3 mg/L. Pour finir, les doses des deux nomogrammes ont été comparées.

## **2.7. Application Shiny**

L'algorithme a été implémenté dans une application Shiny afin d'utiliser plus facilement l'algorithme développé. L'application permet une recherche itérative de la première dose arrondie au flaconnage (entre 4 et 15 mg/kg avec un pas de 10 mg entre chaque dose testée) associée à la meilleure probabilité d'événement préalablement déterminée.

## Résultats

### 3.1. Simulations et données

Nous avons simulé 4 500 profils pharmacocinétiques avec une distribution des covariables conforme à celle décrite dans l'étude de Dvorchik et al (48). Leurs caractéristiques étaient les suivantes :

- Médiane des poids corporels  $\pm$  SD [min-max] = 75,1  $\pm$  30 [48-153] kg
- Médiane de la clairance de la créatinine  $\pm$  SD [min-max] = 91,2  $\pm$  30 [14-150] mL/min
- 59 % d'hommes

Les caractéristiques des 450 profils PK extrêmes étaient les suivants :

- Poids corporels (médiane  $\pm$  SD [min-max] = 120  $\pm$  30 [100-153] kg)
- Clairance de la créatinine (médiane  $\pm$  SD [min-max] = 30  $\pm$  15 [14-60] mL/min)
- 59 % d'hommes.

Sur les 4950 profils simulés, 48 ont été éliminés du fait de leurs cinétiques aberrantes avec des concentrations supérieures à 500 mg/L, 8 heures après la première injection de daptomycine.

Comme le montre le tableau 3 ci-dessous, les médianes des paramètres d'exposition ( $C_0$ ,  $C_{max}$ , ASC) répartis par doses pondérées par le poids corporel étaient comparables aux valeurs moyennes à l'état d'équilibre observées chez les patients sains rapportées dans la littérature. Cela a permis de « valider » la mise en œuvre de notre modèle.

Tableau 3. Comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'exposition des profils simulés à des patients en bonne santé à l'état d'équilibre après plusieurs administrations IV

Posologie (mg/kg)	$C_0$ (mg/L)	$C_{max}$ (mg/L)	ASC ( $\mu$ g/h/mL)
	<sup>a</sup> Simulée/ <sup>b</sup> Littérature	<sup>a</sup> Simulée/ <sup>b</sup> Littérature	<sup>a</sup> Simulée/ <sup>b</sup> Littérature
4	5,4 / 5,9	48,4 / 57,8	474 / 494
6	8,3 / 6,7	72,4 / 93,9	702 / 632
8	11,4 / 10,3	97,9 / 123,3	982 / 858
10	14,2 / 12,9	120,6 / 141,1	1185 / 1039
12	17,0 / 13,7	145,4 / 183,7	1465 / 1277

<sup>a</sup> : médianes  
<sup>b</sup> : moyennes, Kucers' the use of antibiotics (74)

### 3.2. Performances de l'algorithme d'apprentissage automatique et choix du seuil de probabilité

L'algorithme de forêt aléatoire a donné d'excellentes performances de prédiction de l'évènement cible (pour rappel  $ASC > 666$  mg.h/L et  $C0 < 24,3$  mg/L) avec une précision dans la base d'entraînement de 0,921 et de 0,922 dans la base test. Les matrices de confusion pour les bases d'entraînement et de test illustrent les performances de l'algorithme de ML dans la Figure 8.

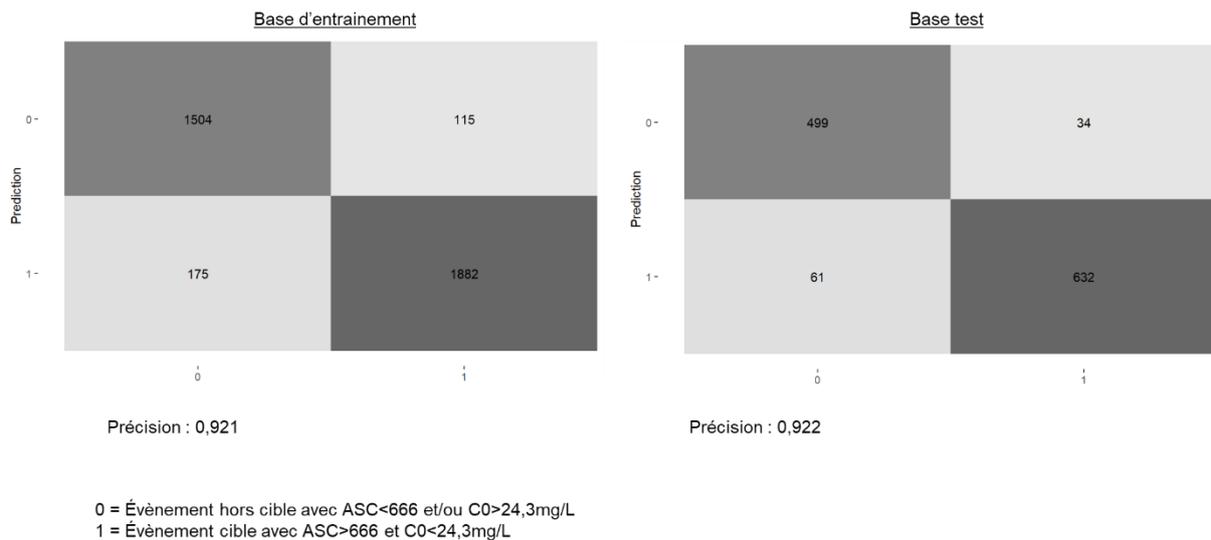


Figure 8. Matrices de confusion et précisions

Les quatre variables impactant le plus la prédiction de l'algorithme de ML étaient par ordre d'importance la dose suivie de la clairance de la créatinine, du sexe et du poids corporel. La Figure 9 ci-dessous représente ces variables.

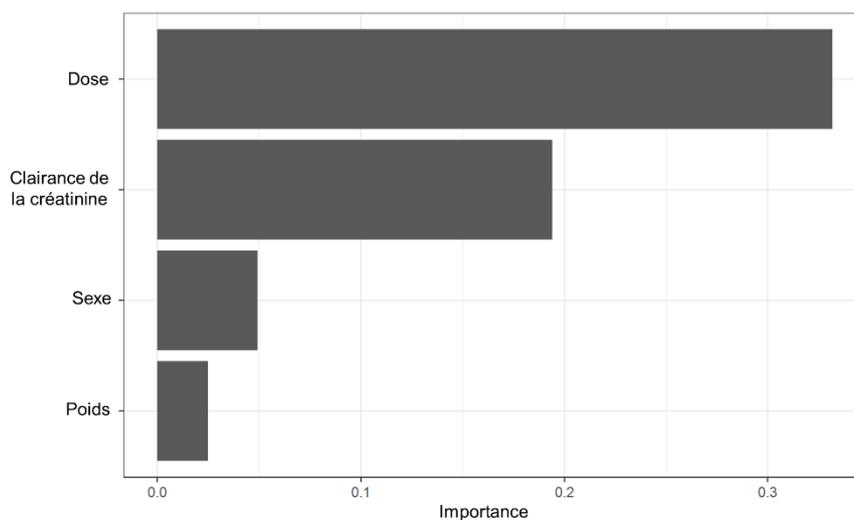


Figure 9. Diagramme d'importance du ML

Différents seuils de probabilité ont été étudiés pour déterminer la dose initiale optimale. Le seuil de 0,80 a été choisi en raison de la proportion la plus élevée de patients correctement prédits (Tableau 3). Pour certains profils, aucune dose ne permet de s'approcher de l'évènement cible, ce qui explique que plus le seuil de probabilité est haut, plus il est difficile de trouver une dose pour l'ensemble des patients testés.

Tableau 4. Détermination du meilleur seuil de probabilité pour le ML à partir de 100 patients extraits aléatoirement de la base d'entraînement

Seuil de probabilité testé	Proportion d'événements cibles	n
> 0.7	Dose <sub>ML</sub> = 0.8947368	95
	Dose <sub>SIM</sub> = 0.5578947	
> 0.75	Dose <sub>ML</sub> = 0.9052632	95
	Dose <sub>SIM</sub> = 0.5578947	
<sup>a</sup> > 0.80	Dose <sub>ML</sub> = 0.9263158	95
	Dose <sub>SIM</sub> = 0.5578947	
> 0.85	Dose <sub>ML</sub> = 0.9468085	94
	Dose <sub>SIM</sub> = 0.5638298	
> 0.90	Dose <sub>ML</sub> = 0.9680851	94
	Dose <sub>SIM</sub> = 0.5638298	
> 0.95	Dose <sub>ML</sub> = 0.9780220	91
	Dose <sub>SIM</sub> = 0.5714286	
n = nombre de profils avec une dose proposée par le ML parmi les 100 profils testés		
<sup>a</sup> Seuil sélectionné		

### 3.3. Validation externe

Les caractéristiques démographiques, les paramètres d'exposition et la fréquence des événements de la base de données externe de patients réels ont été comparés à ceux simulés à partir du modèle de Dvorchik. Les résultats ont montré une différence significative entre de nombreux paramètres comme indiqué dans le tableau 5.

Tableau 5. Tableau de comparaison des caractéristiques des profils simulés et des patients réels, EI : Ecart Interquartile, CREATCL : clairance de la créatinine

		Profils simulés	Patients réels	p	Test
<b>n</b>		4902	411		
<b>Sexe (%)</b>	Femme	2037 (41.6)	165 (40.1)	0.614	
	Homme	2865 (58.4)	246 (59.9)		
<b>Dose (médiane [EI])</b>		660.95 [465.37, 896.44]	500.00 [500.00, 700.00]	<0.001	nonnorm
<b>ASC (médiane [EI])</b>		929.62 [633.75, 1338.52]	871.91 [711.93, 1095.92]	0.012	nonnorm
<b>C0 (médiane [EI])</b>		10.56 [5.53, 19.32]	16.80 [11.50, 23.70]	<0.001	nonnorm
<b>CREATCL (médiane [EI])</b>		87.40 [64.00, 107.64]	108.00 [77.00, 145.00]	<0.001	nonnorm
<b>Poids (médiane [EI])</b>		85.61 [68.79, 105.82]	76.00 [65.00, 90.00]	<0.001	nonnorm
<b>Evènement (%)</b>	Hors cible (ASC<666 et/ou C0>24.3)	2239 (45.7)	183 (44.5)	0.691	
	Cible (ASC>666 et C0<24,3)	2663 (54.3)	228 (55.5)		
<b>Evènement (%)</b>	ASC<666 + C0 <24,3	1375 (28.0)	84 (20.4)	<0.001	
	ASC>666 + C0 >24,3	2663 (54.3)	228 (55.5)		
	ASC>666 + C0 <24,3	864 (17.6)	99 (24.1)		

Les doses proposées par l'algorithme de ML ont conduit à une proportion significativement plus élevée de profils avec l'ASC et la C0 dans la cible par rapport à la dose réellement administrée aux patients de la base de données externe (66,3 % contre 56,4 %,  $p$   $\chi^2 = 0,004831$ ) (Figure 10).

De façon plus détaillée, pour la dose ML, 15,8 % avaient une ASC dans la cible mais une C0 supérieure à la cible et 17,8 % avaient une ASC inférieure à la cible avec une C0 dans la cible. Dans le groupe des doses réelles, 24,5 % avaient une ASC dans la cible avec une C0 supérieure à la cible et 19,1% d'ASC en dessous de la cible avec une C0 dans la cible (Figure 10).

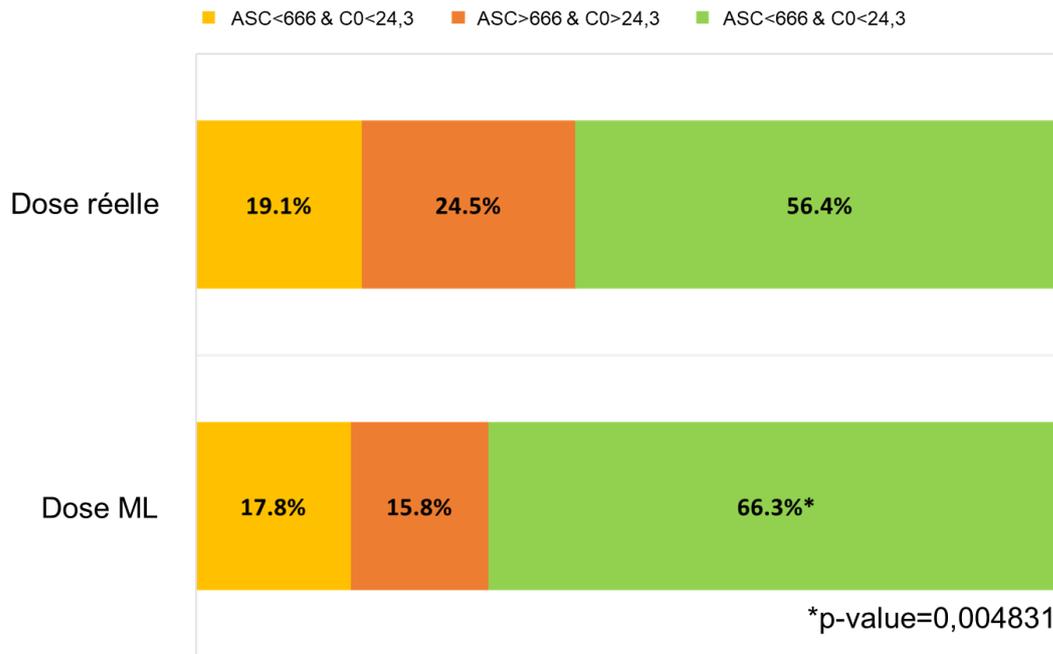


Figure 10. Proportions des évènements dans les doses ML et doses réelles

L'analyse de robustesse réalisée avec le DFG estimé par MDRD et CKD-EPI ne donne pas lieu à des différences significatives entre la dose ML et la dose réelle pour atteindre l'objectif dans l'ensemble de la base de données externe (Figures 11 et 12).

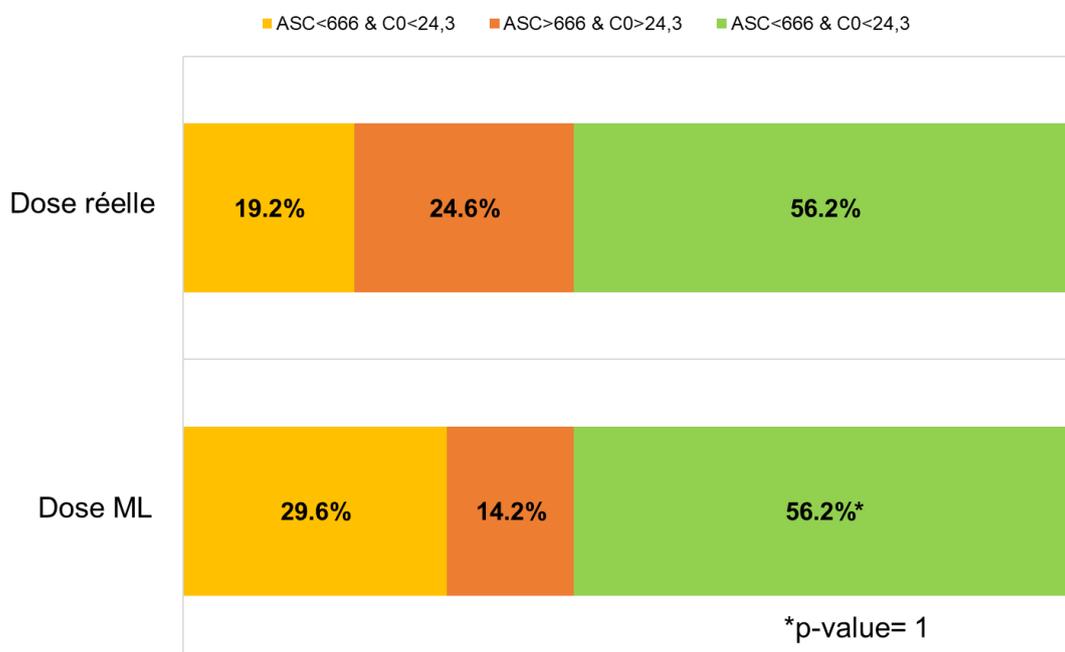


Figure 11. Proportion des évènements dans les doses ML et doses réelles avec la clairance de la créatinine calculée selon CKD-EPI

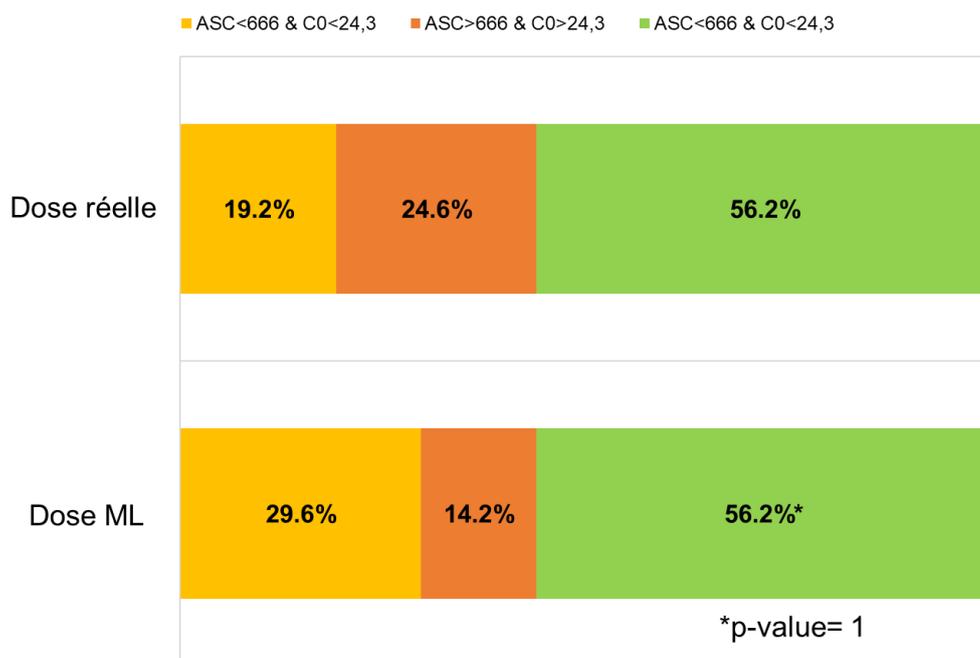


Figure 12. Proportion des évènements dans les doses ML et doses réelles avec la clairance de la créatinine calculée selon MDRD

### 3.4. Nomogrammes de doses

Les différentes combinaisons de poids et de clairance de la créatinine étudiées sont résumées dans les tableaux 6 et 7. Elles ont montré que 96% des doses pouvaient être trouvées par l'algorithme de ML pour les femmes et 94% des doses étaient trouvées pour les hommes. L'utilisation des équations de Dvorchik seules ont permis d'identifier respectivement 17% et 31% des doses pour les femmes et pour les hommes. En effet, certaines combinaisons ont conduit à l'absence de proposition de dose car il n'y avait pas de dose permettant d'atteindre une probabilité de 0,8 pour l'évènement.

Concernant les doses proposées par le ML, elles évoluent de façon croissante avec la clairance de la créatinine de 4 à 13 mg/kg pour les hommes et de 4 à 11 mg/kg pour les femmes (Annexes 1 et 2). De plus, les doses en mg par kg proposées par le ML évoluent peu pour des poids supérieurs à 100 kg. Par exemple, pour une clairance de la créatinine de 50 mL/min la dose proposée est de 4 mg/kg pour des poids allant de 100 à 150 kg.

### 3.5. Application Shiny

L'application créée à partir de l'algorithme est disponible depuis le lien suivant : <https://daptomycinstartingdose.shinyapps.io/application/>.

Tableau 6. Doses proposées (en mg) par l'algorithme de ML et le modèle de PKPOP chez les hommes selon le poids et la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine selon l'équation de Cockcroft et Gault (mL/min)																												
		30		40		50		60		70		80		90		100		110		120		130		140		150		
		ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	
Poids (kg)	50	370	NA	400	NA	410	NA	450	600	480	700	520	750	560	750	580	750	610	NA	640	NA	670	NA	NA	NA	NA	NA	
	60	370	NA	370	NA	410	NA	450	NA	480	660	510	720	560	840	580	900	610	900	640	900	670	900	710	NA	730	NA	
	70	370	NA	370	NA	410	NA	450	NA	480	630	510	700	560	770	580	840	610	980	640	1050	670	1050	710	1050	730	1050	
	80	370	NA	380	NA	410	NA	450	NA	480	NA	510	NA	560	720	580	800	610	880	640	960	670	1120	710	1200	730	1200	
	90	370	NA	380	NA	410	NA	450	NA	480	NA	510	NA	560	NA	580	NA	610	810	640	900	670	990	710	1080	730	1260	
	100	400	NA	400	NA	410	NA	460	NA	480	NA	510	NA	560	NA	580	NA	610	800	640	900	670	1000	710	1000	730	1100	
	110	440	NA	440	NA	440	NA	460	NA	480	NA	510	NA	560	NA	580	NA	610	NA	640	NA	670	880	710	990	730	1100	
	120	NA	NA	480	NA	480	NA	480	NA	490	NA	520	NA	560	NA	590	NA	610	NA	640	NA	670	NA	730	960	760	1080	
	130	NA	NA	520	NA	520	NA	520	NA	520	NA	530	NA	560	NA	590	NA	610	NA	640	NA	670	NA	750	NA	780	NA	
	140	NA	NA	NA	NA	560	NA	580	NA	610	NA	640	NA	670	840	730	NA	760	980									
150	NA	NA	NA	NA	600	NA	860	NA	860	NA	710	NA	760	NA	780	NA												

NA = Not Available value, aucune dose trouvée

ML = Doses proposées par l'algorithme de ML

PK = Doses proposées par le modèle de pharmacocinétique de population de Dvorchik

Tableau 7. Doses proposées (en mg) par l'algorithme de ML et par le modèle de PKPOP chez les femmes selon le poids et la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine selon l'équation de Cockcroft et Gault (mL/min)																											
		30		40		50		60		70		80		90		100		110		120		130		140		150	
		ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK
Poids (kg)	50	340	NA	340	NA	370	NA	400	NA	400	NA	430	550	450	600	470	650	490	750	520	750	560	750	570	750	570	NA
	60	340	NA	340	NA	370	NA	390	NA	400	NA	430	NA	440	NA	470	600	490	720	520	780	560	840	580	900	570	900
	70	340	NA	340	NA	370	NA	380	NA	400	NA	430	NA	440	NA	470	NA	490	630	520	700	560	770	580	840	570	910
	80	340	NA	340	NA	370	NA	380	NA	400	NA	430	NA	440	NA	470	NA	490	NA	520	NA	560	720	580	800	580	880
	90	360	NA	360	NA	370	NA	370	NA	400	NA	430	NA	440	NA	470	NA	490	NA	520	NA	560	NA	580	NA	580	810
	100	400	NA	400	NA	400	NA	400	NA	400	NA	430	NA	440	NA	470	NA	490	NA	530	NA	560	NA	580	NA	580	800
	110	440	NA	440	NA	440	NA	440	NA	440	NA	440	NA	440	NA	480	NA	500	NA	530	NA	560	NA	580	NA	580	770
	120	NA	NA	480	NA	480	NA	480	NA	480	NA	480	NA	480	NA	520	NA	520	NA	540	NA	580	NA	710	NA	710	NA
	130	NA	NA	520	NA	520	NA	520	NA	520	NA	520	NA	530	NA	530	NA	530	NA	540	NA	580	NA	710	NA	720	NA
	140	NA	NA	NA	NA	560	NA	570	NA	710	NA	710	NA														
150	NA	NA	NA	NA	600	NA	710	NA	710	NA																	

NA = Not Available value, aucune dose trouvée

ML = Doses proposées par l'algorithme de ML

PK = Doses proposées par le modèle de pharmacocinétique de population de Dvorchik

## Discussion

---

Dans cette étude, nous avons construit sur la base de simulations de MC un algorithme de forêt aléatoire performant capable de calculer de manière itérative la dose optimale de daptomycine à administrer à un patient. Ce travail développe une méthode originale afin d'évaluer la probabilité d'atteinte d'un objectif cible. En effet, à défaut de simuler des profils pour une dose donnée puis de calculer la proportion de profils simulés atteignant l'événement cible pour chacune des doses, nous avons étudié la probabilité d'obtenir l'événement cible pour un large éventail de doses à l'aide d'un algorithme de ML qui utilise les caractéristiques du patient.

L'utilisation d'un algorithme de forêt aléatoire dans ce travail permet une estimation non linéaire de la probabilité d'atteinte de l'objectif cible. L'application de la probabilité maximale de l'événement cible aurait pu être plus logique pour la recherche itérative de la dose optimale, cependant nous avons observé qu'un seuil de probabilité supérieur à 0,8 donnait les meilleures performances (Tableau 4). Nous pensons que ce phénomène peut s'expliquer par l'obtention de doses plus élevées lorsque nous utilisons la probabilité maximale, aboutissant à l'augmentation des C0 et à la diminution du nombre de patients ayant un C0 <24,3 mg/L. En définitif, les doses retenues lors de l'utilisation de la probabilité maximale sont peu nombreuses car l'évènement cible est plus difficile à atteindre, ce qui rend l'algorithme inutilisable.

Les simulations réalisées étaient proches des données rapportées dans la littérature, nous permettant de valider notre implémentation du modèle PKPOP et de développer l'algorithme de ML. En effet, les profils présentaient des paramètres PK ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$ , ASC) proches de ceux retrouvés dans la population générale saine.

Les performances de l'algorithme de forêt aléatoire étaient excellentes avec une précision pour la base d'entraînement et la base test proche de 0,92. Les variations dans les prévisions de l'algorithme de ML étaient principalement liées à la dose et à la clairance de la créatinine, ce qui est cohérent avec la pharmacocinétique de la daptomycine (48,49).

Plusieurs différences ont été observées lorsque nous avons comparé les simulations avec les patients de la base de validation externe chez qui les poids corporels étaient plus faibles, les clairances de la créatinine et les C0 étaient plus élevées. Malgré ces quelques différences entre les ensembles de données, la performance de l'algorithme a été confirmée par une validation externe grâce à la base de données de patients réels. Après avoir utilisé l'algorithme de ML avec les poids corporels, les clairances de la créatinine (selon l'équation de Cockcroft et Gault) et le sexe des patients réels de la base de données externe, nous avons démontré une amélioration de près de 9,9% de l'événement cible par rapport à la dose réelle administrée. Même si la proportion d'atteinte de la cible a été améliorée à l'aide de l'algorithme, il ne permet que dans 66,3% des cas d'être dans la cible ce qui montre qu'une grande partie de la variabilité n'est pas expliquée par les caractéristiques démographiques. Ce phénomène ouvre la voie à l'utilisation du STP pour ajuster individuellement la dose de daptomycine une fois le traitement débuté. Afin d'être facilement utilisable en routine, le STP nécessite l'élaboration d'une stratégie d'échantillonnage limitée et validée sur un modèle de PKPOP ou avec un algorithme de ML afin d'estimer l'ASC de la daptomycine en fonction d'un nombre limité d'échantillon. Une évaluation de l'ASC par estimation bayésienne a permis de développer une stratégie basée sur deux échantillons avec un biais de prédiction moyen de 0,13 mg.h/L et une imprécision absolue de 3%. Une stratégie à un seul échantillon a donné

d'excellents résultats avec un biais de prédiction de 2,29 mg.h/L et 6% d'imprécision absolue (75).

Le nomogramme de l'algorithme de ML final correspond aux attentes avec des doses plus élevées en mg par kg pour les patients ayant une bonne fonction rénale. L'algorithme présente des difficultés pour trouver des doses optimales chez les patients présentant une insuffisance rénale importante et un poids élevé. Cela reflète les difficultés de l'algorithme pour trouver une dose optimale associée à une probabilité supérieure à 0,8 d'ASC supérieure à 666 mg.h/L et C0 inférieure à 24,3 mg/L. Ce phénomène s'explique facilement puisque les patients atteints d'insuffisance rénale sévère présentent une augmentation de l'exposition à la daptomycine (38). Le RCP de la daptomycine recommande d'espacer l'intervalle entre les doses de 48 heures pour ces patients. Un STP peut être intéressant chez ces patients complexes. Les doses proposées par le ML sont plus faibles que celles utilisées en routine, ce qui peut être expliqué par le rapport étroit entre l'objectif de non-toxicité (C0) et l'effet antibactérien recherché (ASC). Le sexe est impliqué dans la variation des doses proposées par le ML avec des doses plus fortes pour les hommes que pour les femmes, ce qui confirme les résultats de l'étude de Garreau et al (49). L'algorithme de ML semble ne pas majorer les doses en mg/kg pour des poids élevés, ce qui est compatible avec l'augmentation de l'exposition chez les patients obèses décrite dans la littérature.

L'utilisation de la PKPOP seule semble moins intéressante que lorsqu'elle est associée au ML puisque le nomogramme de PKPOP, créé avec des probabilités similaires à celles utilisées par le ML, trouve moins de 40% des doses. L'algorithme de ML n'emploie pas directement le modèle PKPOP pour sa prédiction, son fonctionnement est plus complexe puisqu'il utilise les données générées par le modèle de PKPOP pour réaliser sa prédiction. Les performances du ML peuvent être expliquées par sa capacité à maximiser plusieurs seuils de probabilité simultanément (pour le C0 et l'ASC) alors que le modèle de PKPOP seul ne peut maximiser que l'un des deux seuils (C0 ou l'ASC) ce qui entraîne l'exclusion de certaines posologies.

Nous avons uniquement étudié l'algorithme de forêt aléatoire car nous voulions une estimation non linéaire de l'événement (nous empêchant d'utiliser un modèle logistique) et un algorithme facile à paramétrer. C'est le cas de l'algorithme de forêt aléatoire pour lequel seuls les deux paramètres suivants ont été réglés :

- Le « mtry » correspondant au nombre de prédicteurs échantillonnés de manière aléatoire à chaque division lors de la création des modèles d'arbre
- Le « min node » qui équivaut au nombre minimum de points de données dans un nœud qui sont nécessaires pour que le nœud soit davantage divisé.

Cette étude est limitée par le modèle PK choisi. En effet, il n'est pas possible de proposer une première dose de daptomycine chez des patients présentant un poids (> 153 kg ou < 48 kg) et/ou une clairance de la créatinine selon Cockcroft extrêmes (< 14 mL/min ou > 150 mL/min). De plus, puisque le modèle a été développé avec une clairance de la créatinine estimée par l'équation de Cockcroft et Gault, il semble logique que l'algorithme ne soit pas utilisable avec un DFG estimé par MDRD ou CKD-EPI.

Il est important de noter que notre algorithme ne considère que la CMI du Staphylocoque (soit =1). Une autre limite de l'étude est que nous avons supposé que tous les profils simulés étaient à l'état d'équilibre à 96 heures, cependant, dans le cas d'une lésion rénale grave, certains profils ne peuvent pas être à l'état d'équilibre.

## Conclusion

---

Nous avons créé un outil performant et facile à utiliser pour obtenir une dose de départ efficace et sûre de daptomycine. Afin de faciliter l'utilisation de l'algorithme de forêt aléatoire par les cliniciens, nous avons développé pour la démonstration une application Shiny :

<https://daptomycinstartingdose.shinyapps.io/application/>

Une étude prospective pourrait permettre de valider nos résultats chez des patients atteints d'infections graves traités par daptomycine. De plus, nos travaux ont montré que le STP de la daptomycine pouvait être utilisé une fois le traitement débuté.

## Références bibliographiques

---

1. Eisenstein BI, Oleson FB, Baltz RH. Daptomycin: from the mountain to the clinic, with essential help from Francis Tally, MD. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2010;50 Suppl 1:S10-15.
2. Debono M, Abbott BJ, Molloy RM, Fukuda DS, Hunt AH, Daupert VM, et al. Enzymatic and chemical modifications of lipopeptide antibiotic A21978C: the synthesis and evaluation of daptomycin (LY146032). *J Antibiot (Tokyo).* août 1988;41(8):1093-105.
3. Karas JA, Carter GP, Howden BP, Turner AM, Paulin OKA, Swarbrick JD, et al. Structure-Activity Relationships of Daptomycin Lipopeptides. *J Med Chem.* 25 nov 2020;63(22):13266-90.
4. Taylor SD, Palmer M. The action mechanism of daptomycin. *Bioorg Med Chem.* 15 déc 2016;24(24):6253-68.
5. Tran TT, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2015;1354:32-53.
6. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2005;55(3):283-8.
7. Chen YF, Sun TL, Sun Y, Huang HW. Interaction of daptomycin with lipid bilayers: a lipid extracting effect. *Biochemistry.* 26 août 2014;53(33):5384-92.
8. Rubio A, Moore J, Varoglu M, Conrad M, Chu M, Shaw W, et al. LC-MS/MS characterization of phospholipid content in daptomycin-susceptible and -resistant isolates of *Staphylococcus aureus* with mutations in *mprF*. *Mol Membr Biol.* 1 févr 2012;29(1):1-8.
9. Gómez Casanova N, Siller Ruiz M, Muñoz Bellido JL. Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* déc 2017;30(6):391-6.
10. Short SA, White DC. Biosynthesis of Cardiolipin from Phosphatidylglycerol in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* févr 1972;109(2):820-6.
11. Zhang T, Muraih JK, Tishbi N, Herskowitz J, Victor RL, Silverman J, et al. Cardiolipin Prevents Membrane Translocation and Permeabilization by Daptomycin. *J Biol Chem.* 25 avr 2014;289(17):11584-91.
12. Gray DA, Wenzel M. More Than a Pore: A Current Perspective on the In Vivo Mode of Action of the Lipopeptide Antibiotic Daptomycin. *Antibiotics.* 3 janv 2020;9(1):17.
13. Turnidge J, Kahlmeter G, Cantón R, MacGowan A, Giske CG. Daptomycin in the treatment of enterococcal bloodstream infections and endocarditis: a EUCAST position paper. *Clin Microbiol Infect.* août 2020;26(8):1039-43.
14. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2019;63(7):e00355-19.
15. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, et al. Daptomycin Activity against *Staphylococcus aureus* following Vancomycin Exposure in an In Vitro

Pharmacodynamic Model with Simulated Endocardial Vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2008;52(3):831-6.

16. Werth BJ, Steed ME, Ireland CE, Tran TT, Nonejuie P, Murray BE, et al. Defining Daptomycin Resistance Prevention Exposures in Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* and *E. faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2014;58(9):5253-61.
17. Résumé des caractéristiques du produit - DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69082149&typedoc=R>
18. Santé Publique France. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats synthétiques, année 2021 [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/304294/2858075?version=6>
19. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 21 nov 2015;36(44):3075-128.
20. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1 janv 2013;56(1):e1-25.
21. Stahl JP, Canoui E, Pavese P, Bleibtreu A, Dubée V, Ferry T, et al. SPILF update on bacterial arthritis in adults and children. *Infect Dis Now.* 1 juin 2023;53(4):104694.
22. Lacasse M, Derolez S, Bonnet E, Amelot A, Bouyer B, Carlier R, et al. 2022 SPILF - Clinical Practice guidelines for the diagnosis and treatment of disco-vertebral infection in adults. *Infect Dis Now.* 1 avr 2023;53(3):104647.
23. Jones TW, Jun AH, Michal JL, Olney WJ. High-Dose Daptomycin and Clinical Applications. *Ann Pharmacother.* nov 2021;55(11):1363-78.
24. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and Tolerability of Daptomycin at Doses up to 12 Milligrams per Kilogram of Body Weight Once Daily in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2006;50(10):3245-9.
25. Arregui JR, Kovvasu SP, Betageri GV. Daptomycin Proliposomes for Oral Delivery: Formulation, Characterization, and In Vivo Pharmacokinetics. *AAPS PharmSciTech.* mai 2018;19(4):1802-9.
26. Renukuntla J, Vadlapudi AD, Patel A, Boddu SHS, Mitra AK. Approaches for Enhancing Oral Bioavailability of Peptides and Proteins. *Int J Pharm.* 15 avr 2013;447(0):75-93.
27. Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2006;12 Suppl 1:24-32.

28. Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, Arbeit RD. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2003;47(4):1318-23.
29. Cottagnoud P, Pfister M, Acosta F, Cottagnoud M, Flatz L, Kühn F, et al. Daptomycin Is Highly Efficacious against Penicillin-Resistant and Penicillin- and Quinolone-Resistant Pneumococci in Experimental Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2004;48(10):3928-33.
30. Jaber RH, Beahm NP. Daptomycin for the treatment of acute bacterial meningitis: A narrative review. *Int J Antimicrob Agents.* 1 mai 2023;61(5):106770.
31. Silverman JA, Mortin LI, VanPraagh ADG, Li T, Alder J. Inhibition of Daptomycin by Pulmonary Surfactant: In Vitro Modeling and Clinical Impact. *J Infect Dis.* 15 juin 2005;191(12):2149-52.
32. Montange D, Berthier F, Leclerc G, Serre A, Jeunet L, Berard M, et al. Penetration of Daptomycin into Bone and Synovial Fluid in Joint Replacement. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2014;58(7):3991-6.
33. Oleson FB, Berman CL, Li AP. An evaluation of the P450 inhibition and induction potential of daptomycin in primary human hepatocytes. *Chem Biol Interact.* 20 nov 2004;150(2):137-47.
34. Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, d'Ettorre G, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother.* 2013;19(4):732-9.
35. Firsov AA, Smirnova MV, Lubenko IY, Vostrov SN, Portnoy YA, Zinner SH. Testing the mutant selection window hypothesis with *Staphylococcus aureus* exposed to daptomycin and vancomycin in an in vitro dynamic model. *J Antimicrob Chemother.* déc 2006;58(6):1185-92.
36. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2010;50(12):1568-74.
37. Garreau R, Pham TT, Bourguignon L, Millet A, Parant F, Bussy D, et al. Daptomycin Exposure as a Risk Factor for Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia and Muscular Toxicity. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 19 juin 2023;ciad386.
38. Chaves RL, Chakraborty A, Benziger D, Tannenbaum S. Clinical and pharmacokinetic considerations for the use of daptomycin in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia and severe renal impairment. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 2014;69(1):200-10.
39. Goutelle S, Roux S, Gagnieu MC, Valour F, Lustig S, Ader F, et al. Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 22 avr 2016;60(5):3148-51.
40. Dvorchik BH, Dampousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol.* janv 2005;45(1):48-56.

41. Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA, Telepak RA, et al. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2007;51(8):2741-7.
42. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol-Ren Physiol.* mai 2000;278(5):F817-22.
43. Butterfield-Cowper JM, Lodise TP, Pai MP. A Fixed versus Weight-Based Dosing Strategy of Daptomycin May Improve Safety in Obese Adults. *Pharmacotherapy.* sept 2018;38(9):981-5.
44. McCarron MM, Devine BJ. Clinical Pharmacy: Case Studies: Case Number 25 Gentamicin Therapy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1 nov 1974;8(11):650-5.
45. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(5):643-7.
46. Fox AN, Smith WJ, Kupiec KE, Harding SJ, Resman-Targoff BH, Neely SB, et al. Daptomycin dosing in obese patients: analysis of the use of adjusted body weight versus actual body weight. *Ther Adv Infect Dis.* 30 janv 2019;6:2049936118820230.
47. Ng JK, Schulz LT, Rose WE, Fox BC, Andes DR, Buhr KA, et al. Daptomycin dosing based on ideal body weight versus actual body weight: comparison of clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):88-93.
48. Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J, Liu S, Knebel W, Kastrissios H. Population pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2004;48(8):2799-807.
49. Garreau R, Bricca R, Gagnieu MC, Roux S, Conrad A, Bourguignon L, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients with bone and joint infection: minimal effect of rifampicin co-administration and confirmation of a sex difference. *J Antimicrob Chemother.* 1 mai 2021;76(5):1250-7.
50. Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, Couch KA, Pathan R, Hamed K. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 15 mars 2016;15:18.
51. Oleson FB, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai JJ, Tally FP. Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2000;44(11):2948-53.
52. Samura M, Takada K, Hirose N, Kurata T, Nagumo F, Uchida M, et al. Comparison of the efficacy and safety of standard- and high-dose daptomycin: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2023;89(4):1291-303.
53. Soon RL, Turner SJ, Forrest A, Tsuji BT, Brown J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of the efficacy and safety of daptomycin against *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 1 juill 2013;42(1):53-8.
54. Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT, Pham TM, Tønning JM, Nambiar S. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. *Drug Saf.* 1 juin 2012;35(6):447-57.

55. Ishikawa K, Matsuo T, Tsuda Y, Rahman M, Uehara Y, Mori N. Factors Associated with Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia. *Antibiotics*. 16 févr 2022;11(2):254.
56. Sheiner LB. Analysis of pharmacokinetic data using parametric models—1: Regression models. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1 févr 1984;12(1):93-117.
57. Goutelle S, Woillard J, Neely M, Yamada W, Bourguignon L. Nonparametric Methods in Population Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. févr 2022;62(2):142-57.
58. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit*. août 2012;34(4):467-76.
59. Samuel AL. Some Studies in Machine Learning Using the Game of Checkers. I. In: Levy DNL, éditeur. *Computer Games I* [Internet]. New York, NY: Springer; 1988 [cité 29 juill 2023]. p. 335-65. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-8716-9\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-8716-9_14)
60. Procopio A, Cesarelli G, Donisi L, Merola A, Amato F, Cosentino C. Combined mechanistic modeling and machine-learning approaches in systems biology – A systematic literature review. *Comput Methods Programs Biomed*. 1 oct 2023;240:107681.
61. Azencott CA. *Introduction au Machine Learning - 2e éd.* Malakoff, France: Dunod; 2022. 271 p.
62. Mahesh B. *Machine Learning Algorithms -A Review*. 2019.
63. Sutton RS, Barto AG. *Reinforcement Learning, second edition: An Introduction*. United States of America: MIT Press; 2018. 549 p.
64. Kleinbaum DG, Klein M. *Introduction to Logistic Regression*. In: Kleinbaum DG, Klein M, éditeurs. *Logistic Regression: A Self-Learning Text*. New York, NY: Springer; 2010. p. 1-39.
65. Choudhary R, Gianey HK. *Comprehensive Review On Supervised Machine Learning Algorithms*. In: 2017 International Conference on Machine Learning and Data Science (MLDS). 2017. p. 37-43.
66. Greener JG, Kandathil SM, Moffat L, Jones DT. A guide to machine learning for biologists. *Nat Rev Mol Cell Biol*. janv 2022;23(1):40-55.
67. Breiman L. Random Forests. *Mach Learn*. 1 oct 2001;45(1):5-32.
68. Noble WS. What is a support vector machine? *Nat Biotechnol*. déc 2006;24(12):1565-7.
69. Woillard JB, Labriffe M, Prémaud A, Marquet P. Estimation of drug exposure by machine learning based on simulations from published pharmacokinetic models: The example of tacrolimus. *Pharmacol Res*. mai 2021;167:105578.
70. Ponthier L, Ensuque P, Destere A, Marquet P, Labriffe M, Jacqz-Aigrain E, et al. Optimization of Vancomycin Initial Dose in Term and Preterm Neonates by Machine Learning. *Pharm Res*. oct 2022;39(10):2497-506.

71. Elmokadem A, Riggs MM, Baron KT. Quantitative Systems Pharmacology and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling With mrgsolve: A Hands-On Tutorial. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. déc 2019;8(12):883-93.
72. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, et al. Welcome to the Tidyverse. *J Open Source Softw*. 21 nov 2019;4(43):1686.
73. Kuhn M, Wickham H. *Tidymodels: a collection of packages for modeling and machine learning using tidyverse principles*. Boston, MA, USA; 2020.
74. Grayson ML, éditeur. *Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs*. Seventh edition. Boca Raton: CRC Press; 2017.
75. Tuloup V, Millet A, Taricco A, Parant F, Ferry T, Goutelle S. Evaluation of Limited Sampling Strategies for Bayesian Estimation of Daptomycin Area Under the Concentration-Time Curve: A Short Communication. *Ther Drug Monit*. 1 août 2023;45(4):562-5.

## Annexes

---

Annexe 1. Doses proposées (en mg/kg) par l'algorithme de ML et le modèle de PKPOP chez les hommes selon le poids et la clairance de la créatinine.....	54
Annexe 2. Doses proposées (en mg/kg) par l'algorithme de ML et le modèle de PKPOP chez les femmes selon le poids et la clairance de la créatinine.....	55

**Annexe 1. Doses proposées (en mg/kg) par l’algorithme de ML et le modèle de PKPOP chez les hommes selon le poids et la clairance de la créatinine**

		Clairance de la créatinine selon l'équation de Cockcroft et Gault (mL/min)																											
		30		40		50		60		70		80		90		100		110		120		130		140		150			
		ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK
Poids (kg)	50	7	NA	8	NA	8	NA	9	12	10	14	10	15	11	15	12	15	12	NA	13	NA	13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	60	6	NA	6	NA	7	NA	8	NA	8	11	9	12	9	14	10	15	10	15	11	15	11	15	12	NA	12	NA		
	70	5	NA	5	NA	6	NA	6	NA	7	9	7	10	8	11	8	12	9	14	9	15	10	15	10	15	10	15		
	80	5	NA	5	NA	5	NA	6	NA	6	NA	6	NA	7	9	7	10	8	11	8	12	8	14	9	15	9	15		
	90	4	NA	4	NA	5	NA	5	NA	5	NA	6	NA	6	NA	6	NA	7	9	7	10	7	11	8	12	8	14		
	100	4	NA	4	NA	4	NA	5	NA	5	NA	5	NA	6	NA	6	NA	6	8	6	9	7	10	7	10	7	11		
	110	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	5	NA	5	NA	5	NA	6	NA	6	NA	6	8	6	9	7	10		
	120	NA	NA	4	NA	5	NA	5	NA	5	NA	5	NA	6	NA	6	8	6	9										
	130	NA	NA	4	NA	5	NA	5	NA	5	NA	5	NA	6	NA	6	NA												
	140	NA	NA	NA	NA	4	NA	4	NA	5	NA	5	6	5	NA	5	7												
150	NA	NA	NA	NA	4	NA	4	NA	4	NA	NA	NA	4	NA	4	NA	6	NA	6	NA	5	NA	5	NA	5	NA			

NA = Not Available value, aucune dose trouvée

ML = Doses proposées par l’algorithme de ML

PK = Doses proposées par le modèle de pharmacocinétique de population de Dvorchik

**Annexe 2. Doses proposées (en mg/kg) par l’algorithme de ML et le modèle de PKPOP chez les femmes selon le poids et la clairance de la créatinine**

		Clairance de la créatinine selon l’équation de Cockcroft et Gault (mL/min)																											
		30		40		50		60		70		80		90		100		110		120		130		140		150			
		ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK	ML	PK
Poids (kg)	50	7	NA	7	NA	7	NA	8	NA	8	NA	9	11	9	12	9	13	10	15	10	15	11	15	11	15	11	15	11	NA
	60	6	NA	6	NA	6	NA	7	NA	7	NA	7	NA	7	NA	8	10	8	12	9	13	9	14	10	15	10	15	10	15
	70	5	NA	5	NA	5	NA	5	NA	6	NA	6	NA	6	NA	7	NA	7	9	7	10	8	11	8	12	8	13	8	13
	80	4	NA	4	NA	5	NA	5	NA	5	NA	5	NA	6	NA	6	NA	6	NA	7	NA	7	9	7	10	7	10	7	11
	90	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	5	NA	5	NA	5	NA	5	NA	6	NA	6	NA	6	NA	6	NA	6	9
	100	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	5	NA	5	NA	5	NA	6	NA	6	NA	6	8
	110	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	5	NA	5	NA	5	NA	5	NA	5	7
	120	NA	NA	4	NA	4	NA	4	NA	5	NA	5	NA	6	NA	6	NA												
	130	NA	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	5	NA	6	NA												
	140	NA	NA	NA	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	5	NA	5	NA										
150	NA	NA	NA	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	5	NA	5	NA											

NA = Not Available value, aucune dose trouvée

ML = Doses proposées par l’algorithme de ML

PK = Doses proposées par le modèle de pharmacocinétique de population de Dvorchik

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

## Développement d'un algorithme de machine learning pour la prédiction de la première dose de daptomycine à administrer

---

La daptomycine est généralement administrée selon des doses basées sur le poids corporel. Cependant, il a été démontré que cette approche entraînait une exposition trop élevée chez les patients obèses. L'indice pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) a été proposé pour estimer l'effet antibactérien ( $AUC/CMI > 666$ ) et la toxicité ( $C_{min} > 24,3$  mg/L) de la daptomycine. Nous avons précédemment développé des algorithmes de Machine Learning (ML) pour prédire la dose initiale sur la base de simulations de Monte Carlo pour la vancomycine. Dans cette étude, nous proposons une nouvelle façon d'évaluer la probabilité d'atteinte de l'objectif basée sur un algorithme de ML pour prédire la dose initiale de daptomycine.

Le modèle de Dvorchik de la daptomycine a été implémenté dans le package mrgsolve R et 4950 profils pharmacocinétiques ont été simulés avec des doses allant de 4 à 12 mg/kg. Nous avons appris à un algorithme de forêt aléatoire à rechercher de manière itérative la dose optimale de daptomycine maximisant l'événement ( $AUC/CMI > 666$  et  $C_{min} > 24,3$  mg/L). L'algorithme ML a été évalué dans des simulations et dans une base de données externe de patients réels.

L'algorithme développé présente d'excellentes performances pour prédire l'événement (précision dans l'ensemble de train et de test = 0,921 et 0,922 respectivement). Les variables les plus importantes dans la prédiction étaient respectivement la dose, la clairance de la créatinine, le sexe et le poids corporel. Dans la base de données externe de patients réels, la dose initiale administrée sur la base de l'algorithme ML aurait amélioré l'atteinte de l'événement cible de 9,9 % par rapport à la dose administrée basée sur le poids corporel.

L'algorithme développé a permis une amélioration de l'atteinte des objectifs pour la daptomycine par rapport au dosage basé sur le poids.

---

Mots-clés : daptomycine, machine learning, pharmacocinétique de population, simulations

### A machine learning algorithm to predict the starting dose of daptomycin

---

The dosage of Daptomycin is usually based on body weight. However, it has been shown that this approach yielded too high exposure in obese patients. The pharmacokinetic and pharmacodynamic index (PK/PD) has been proposed for daptomycin antibacterial effect ( $AUC/CMI > 666$ ) and toxicity ( $C_{min} > 24.3$  mg/L). We previously developed Machine Learning (ML) algorithms to predict starting dose based on Monte Carlo simulations for vancomycin. We proposed a new way to perform probability of target attainment based on machine learning algorithm to predict the daptomycin starting dose.

The Dvorchik model of daptomycin was implemented in the mrgsolve R package and 4950 pharmacokinetic profiles were simulated with doses ranging from 4 to 12 mg/kg. We trained a random forest algorithm to iteratively search for the optimal dose of daptomycin maximizing the event ( $AUC/CMI > 666$  &  $C_{min} > 24.3$  mg/L). The ML algorithm was evaluated in simulations and in an external database of real patients.

The performance of the algorithm developed to predict the event (accuracy in the train & test set = 0.921 & 0.922 respectively) is excellent. The most important prediction variables were dose, creatinine clearance, sex and bodyweight respectively. In the external database of real patients, the starting dose administered based on the ML algorithm improved the target attainment by 9.9% in comparison to the dose administered based on bodyweight.

The developed algorithm allowed an improvement in target attainment for daptomycin in comparison to weight-based dosing.

---

Keywords : daptomycin, machine learning, population pharmacokinetics, simulations

