

3e PARTIE : Adaptation de posologie



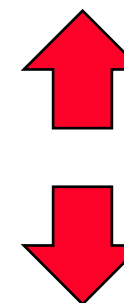
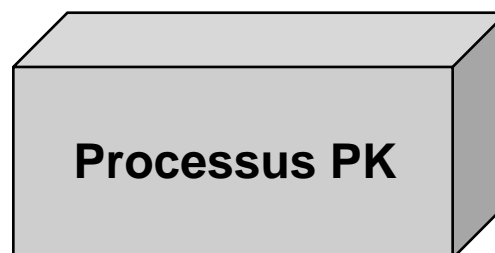
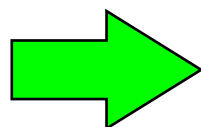
- ❶ Variabilité inter-individuelle : dispersion des paramètres PK.
- ❷ Solutions possibles pour le calcul d'adaptation de posologie.
- ❸ Conditions d'optimalité en PK linéaire.
- ❹ Adaptation statique et dynamique :
 - ★ traitements à long terme (méxiletine) et d'urgence (amiodarone).
- ❺ Adaptation de posologie en temps réel :
 - ★ données du méthotrexate et de l'amicacine.
- ❻ Adaptation suivant une consigne sur les concentrations du métabolite :
 - ★ données de l'ISDN.

Avant l'adaptation de posologie ...



● But : Administrer sans risque les médicaments :

- ★ possédant une fenêtre thérapeutique **étroite** ;
- ★ associés à une **large** variabilité inter-individuelle.



- 7.5 mg / kg
- dose # **29.39** %
- $T = 30$ min / 12 h

- CL # 46.17%
- V_T # 48.75 %

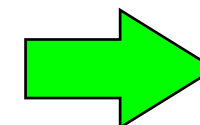
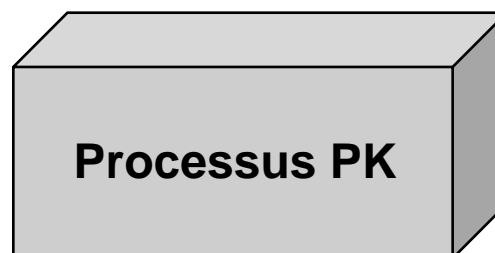
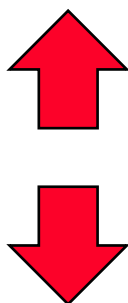
- min, max violés
- y_{moy} # **89.28** %

La variabilité observée est une **image** de la dispersion inter-individuelle

... après l'adaptation de posologie



Calculer les paramètres PK individuels,
puis utiliser des entrées systémiques hautement variables
pour **compenser** la dispersion inter-individuelle



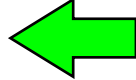
- dose de charge # **49.39** %
- - d'entretien # **46.19** %
- $T = [1-8] \text{ h} / [8-48] \text{ h}$

- CL # 46.17%
- V_T # 48.75 %

- min, max respectés
- $y_{\text{moy}} < 5$ %

Calcul de la posologie adaptée



- Hypothèse :
«Les concentrations sont directement liées à la réponse pharmacologique individuelle»
- But : Concentrations à l'intérieur de la **fenêtre thérapeutique**,
supposée connue ! 
- Solutions possibles :

	Rythme d'administrations	Quantités administrées
1er problème	Fixer	Calculer
2nd problème	Calculer	Fixer

- ★ la **linéarité PK** fournit une solution simple au 1er problème ;
- ★ la théorie de la **commande optimale** est appelée pour résoudre le 2nd problème.

Conditions d'optimalité



- **Optimalité :** Pour une voie et un rythme d'administrations donnés, la posologie sera **optimale** si les taux :

 - ★ minimum $y_{\min} > C_{\text{eff}}$;
 - ★ moyens $y_{\text{moy}} = C_{\text{ave}}$;
 - ★ maximum $y_{\max} < C_{\text{tox}}$ pour **chaque composante** dans la période.
- **Procédure :**

 - ❶ Fixer C_{eff} , C_{ave} et C_{tox} ;
 - ❷ Identifier les paramètres PK individuels \underline{x} ;
 - ❸ **Proposer** un rythme d'administrations ;
 - ❹ Spécifier les t_{\min} et t_{\max} pour chaque composante dans la période ;
 - ❺ Associer : $y_{Mi}(t_{\min}, \underline{x}) \rightarrow y_{\min}$ $y_{Mi}(\underline{x}) \rightarrow y_{\text{moy}}$ $y_{Mi}(t_{\max}, \underline{x}) \rightarrow y_{\max}$.

La solution



● Calcul :

□ Utilisant la la linéarité PK, **factoriser** et écrire :

$$\star y_{\min} = D_{\min} \cdot g(t_{\min}, \underline{x}) > C_{\text{eff}}$$

$$\star y_{\text{moy}} = D_{\text{moy}} \cdot g(\underline{x}) = C_{\text{ave}}$$

$$\star y_{\max} = D_{\max} \cdot g(t_{\max}, \underline{x}) < C_{\text{tox}}$$

□ **Résoudre** ces inégalités pour obtenir les quantités optimales D_{\min} , D_{moy} et D_{\max} .

□ Choix réel :

$$D_{\min} < D_{\text{OPT}} \approx D_{\text{moy}} < D_{\max}$$

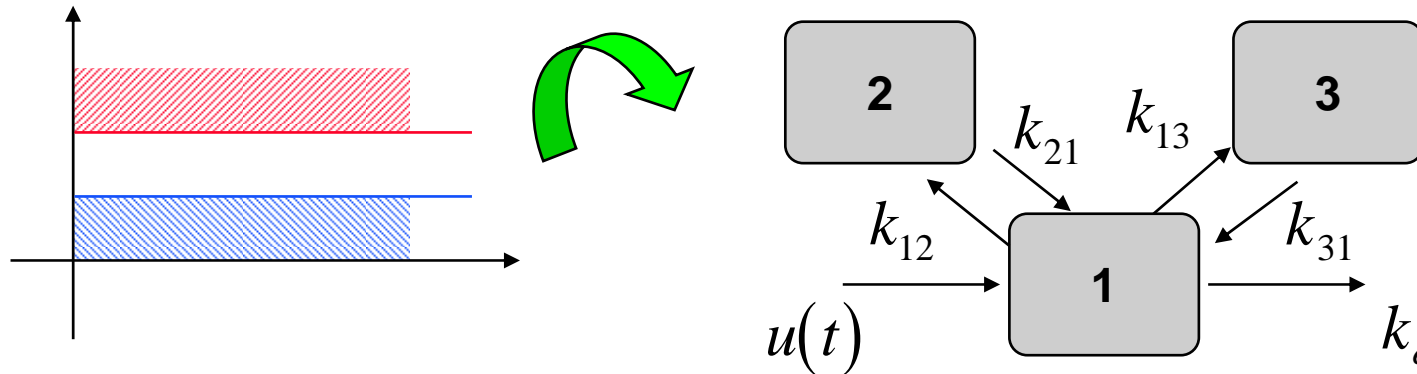
Attention :

S'il n'existe pas de solution réalisable (ex : $D_{\min} > D_{\max}$), un nouveau rythme d'administrations doit être proposé et la procédure sera **répétée** de nouveau.



● Options :

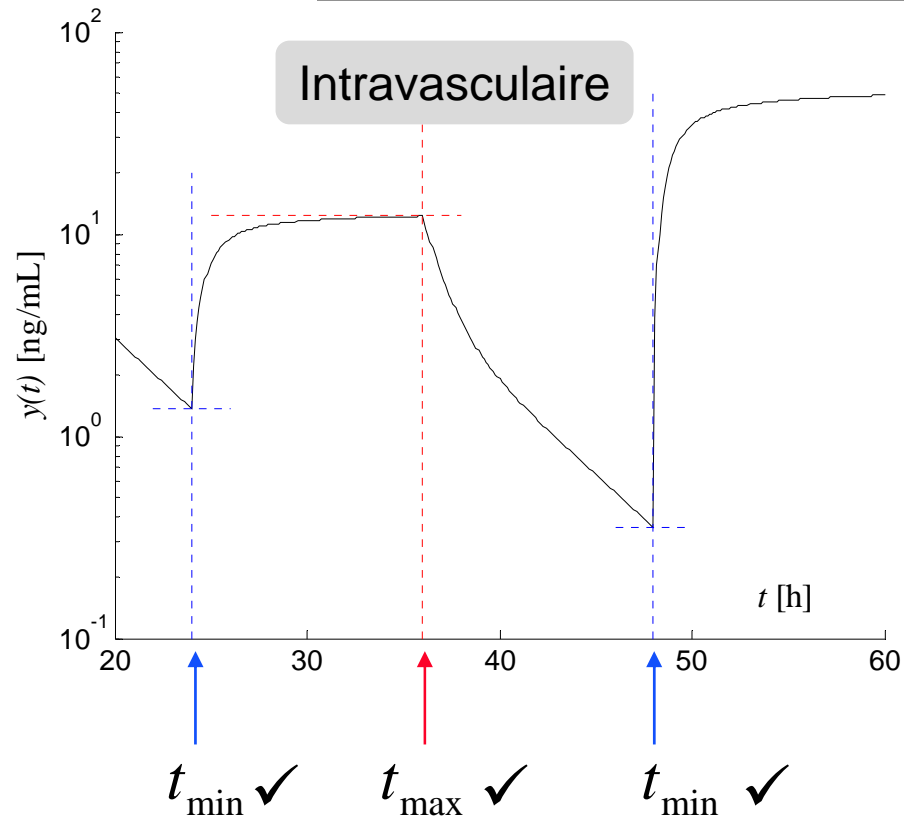
- ❶ Comme pour le cpt central, association possible des contraintes à un cpt périphérique.



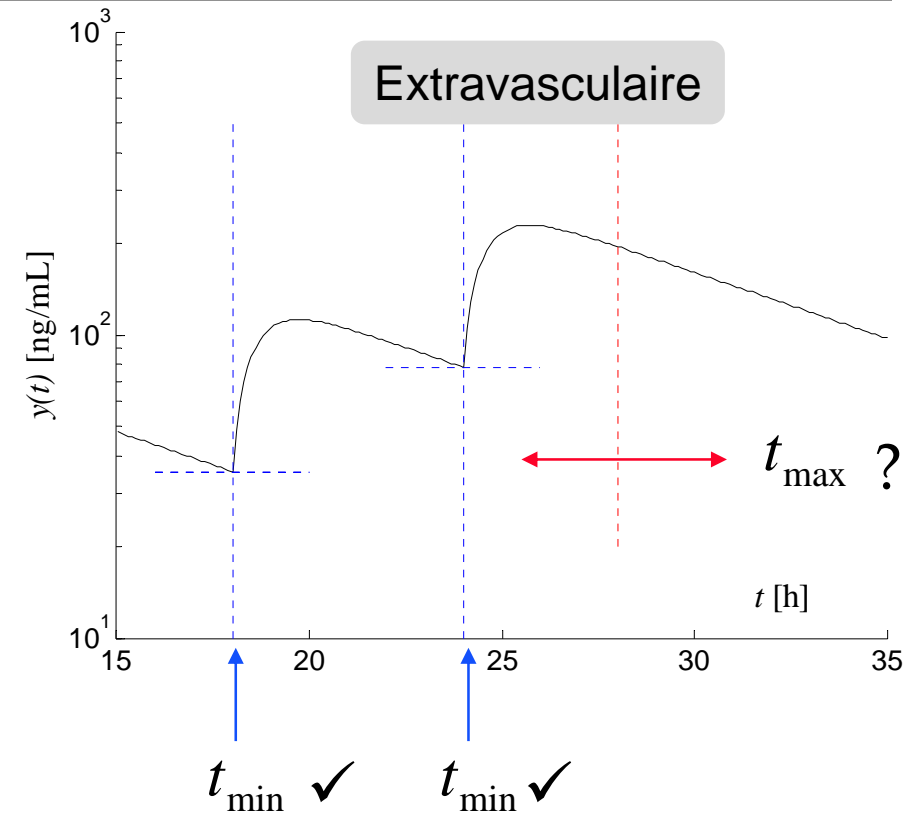
- ❷ L'approche de base est adaptée pour un traitement :

- ★ à long terme (statique) : optimiser à **l'état stationnaire**, et
- ★ d'urgence (dynamique) : adapter **dès que possible**,
(ex : doses de charge et d'entretien).

Détermination des temps d'extrema



- t_{\min} avant la nouvelle administration,
- t_{\max} à la fin de la perfusion,

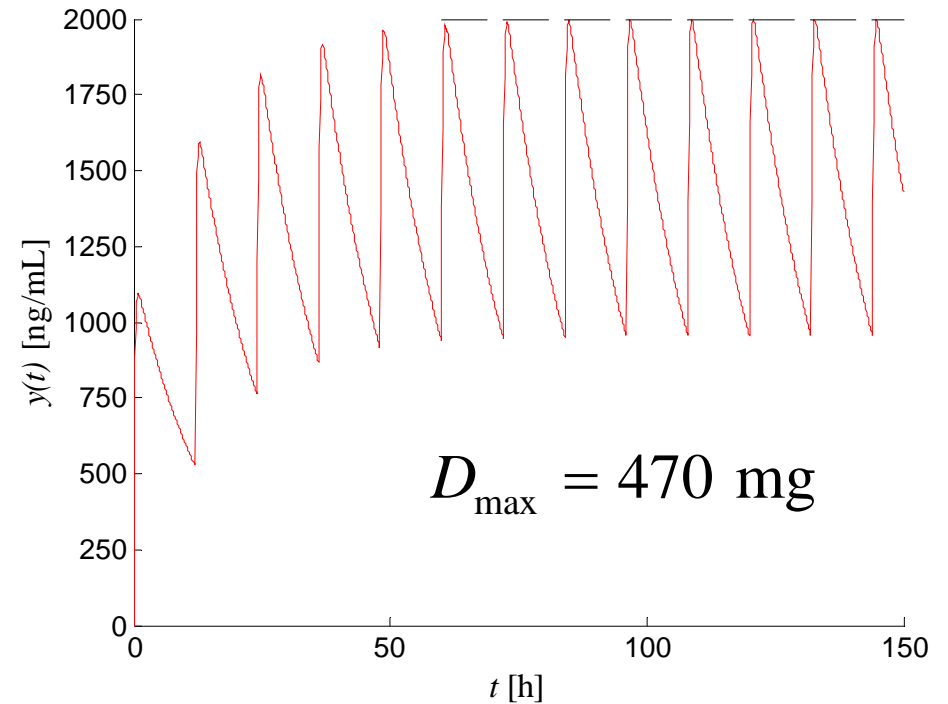
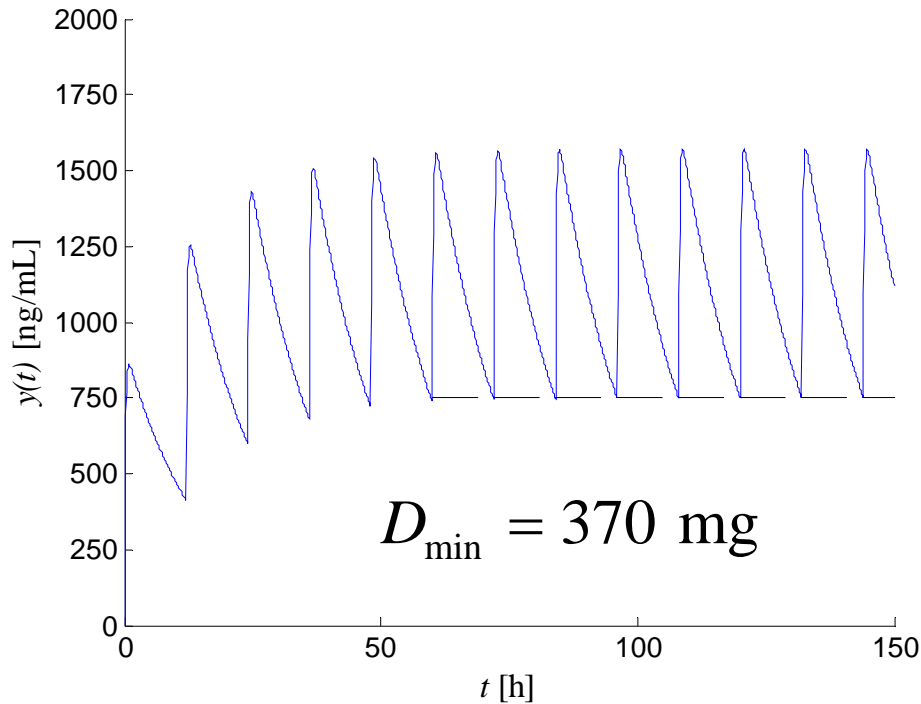


- t_{\min} avant la nouvelle administration,
- calculer t_{\max} comme solution d'une équation **transcendante** (itérativement).

Adaptation statique - Méxiletine



- Soit :
 - 1°) $V_1 = 406 \text{ L}$ $k_e = 0.067 \text{ h}^{-1}$ $k_a = 4.85 \text{ h}^{-1}$,
 - 2°) $C_{\text{eff}} = 750 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ $C_{\text{tox}} = 2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,
 - 3°) protocole régulièrement répété toutes les 12 h.



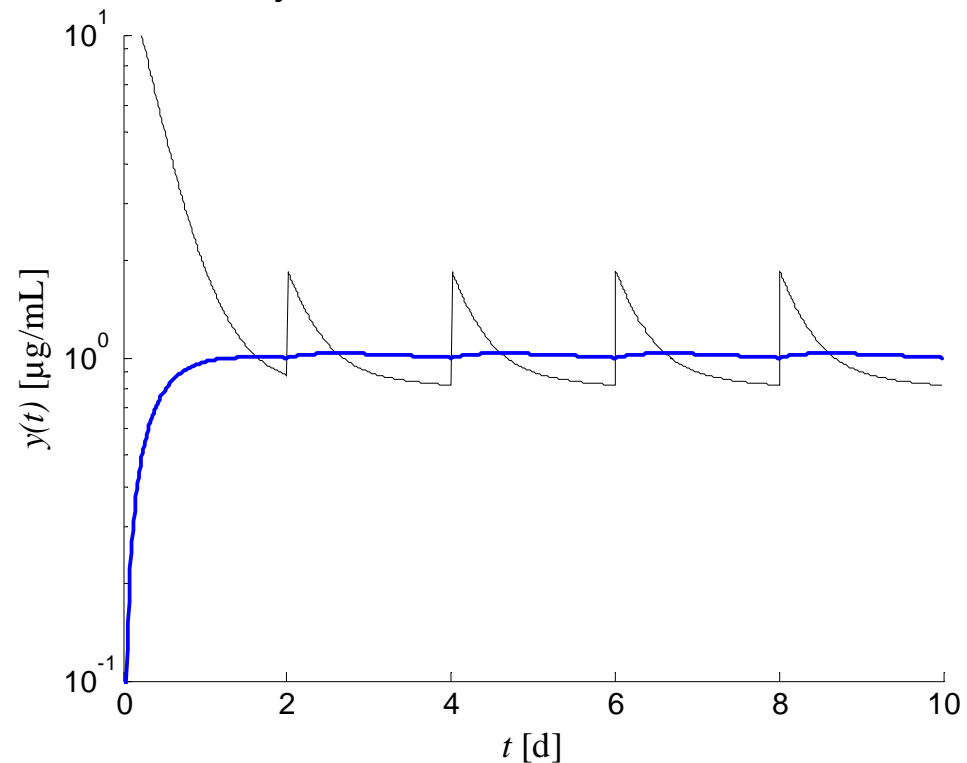
Adaptation dynamique - Amiodarone



- Soit :
 - 1°) $V_1 = 400 \text{ L}$ $k_e = 0.509 \text{ j}^{-1}$ $k_{12} = 2.17 \text{ j}^{-1}$ $k_{21} = 0.165 \text{ j}^{-1}$
 - 2°) $C_{\text{eff}} = 1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ dans le cpt **périphérique**,
 - 3°) perfusions de 15 min tous les 2 jours.

Administrer dans le cpt **central**
une dose de :

- charge de 7.192 g à j1,
- transition de 390 mg à j3, et
- entretien de 415 mg / 2 j.



Chimiothérapie - Méthotrexate



But

Pour un individu (i), atteindre $P = 15 \mu\text{M} \cdot \text{L}^{-1}$ à l'état d'équilibre de la perf.

- ① Calculer le débit d'une perf utilisant la clairance moyenne de la population :

$$CL_{\text{moy}} = 7.167 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \quad R_0 = CL_{\text{moy}} \cdot P = 0.1075 \text{ mM} \cdot \text{h}^{-1}$$

- ② Commencer la perf pour le i -ème individu avec R_0 :

Ecart $\{ P \text{ cible} / \text{taux réels} \}$.

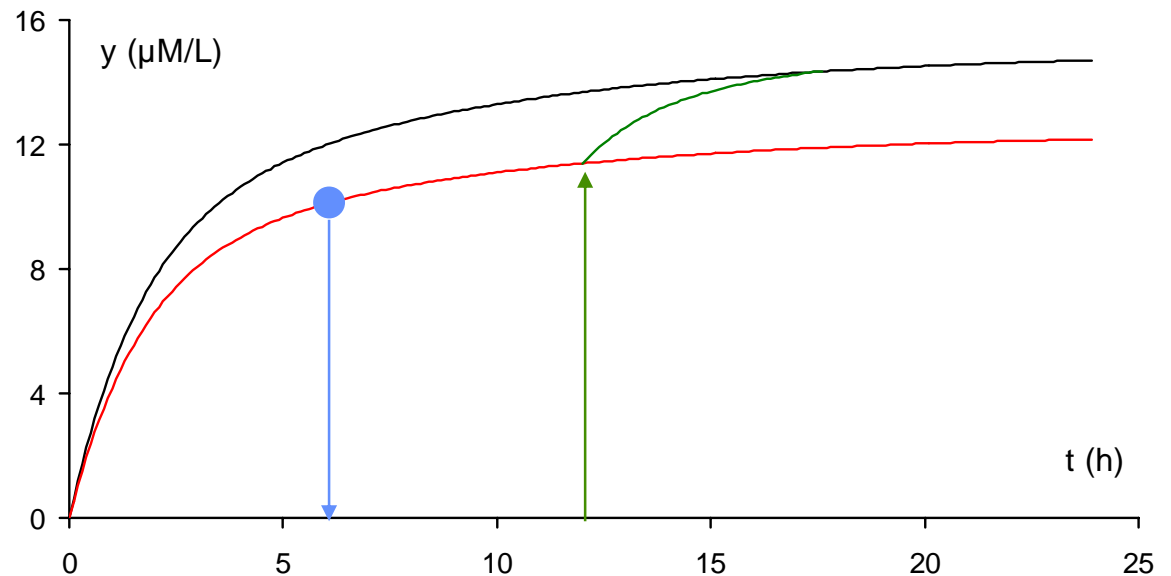
- ③ Echantillonner à 6 h, doser, par BE

estimer : $CL_i = 8.675 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$

calculer : $R_i = 0.134 \text{ mM} \cdot \text{h}^{-1}$

- ④ Arrêter la perf à R_0 à 12 h

et commencer une nouvelle à R_i .



Antibiothérapie - Amicacine



But

Protocole standard : Dose = $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $T = 30 \text{ min}$. Modèle à 2-cpt.

$$y_{\min} < C_{\text{toxA}} = 3 \quad y_{\text{moy}} = C_{\text{ave}} \approx 8 \quad y_{\max} < C_{\text{toxR}} = 25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$$

① Identification BE : 525 mg, 3 échantillons sanguins.

$$V_1 = 8.39 \text{ L} \quad k_e = 1.145 \text{ h}^{-1}$$

$$k_{12} = 1.38 \text{ h}^{-1} \quad k_{21} = 0.833 \text{ h}^{-1}$$

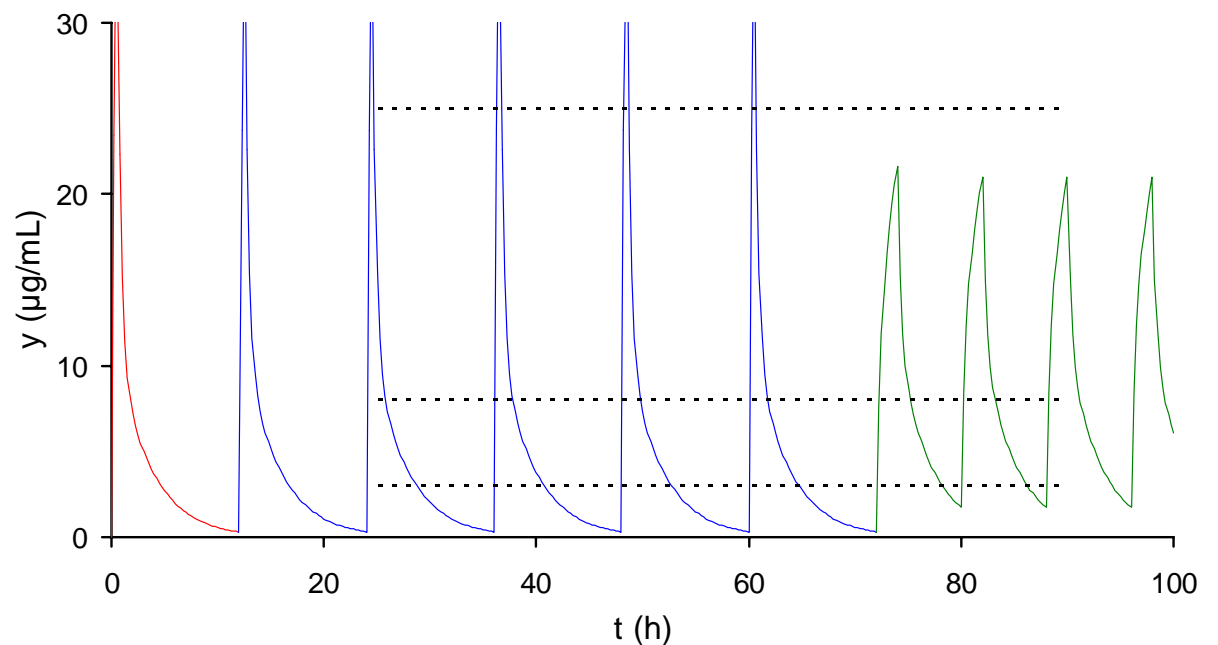
② Intervalle d'observations cliniques :

$$\star [T = 0.5 \text{ h} / 12 \text{ h}] \cdot 6$$

③ Adaptation de posologie à 72 h :

$$\star \text{Protocole} : [T = 2 \text{ h} / 8 \text{ h}]$$

★ Doses de charge et d'entretien = 658 et 615 mg.

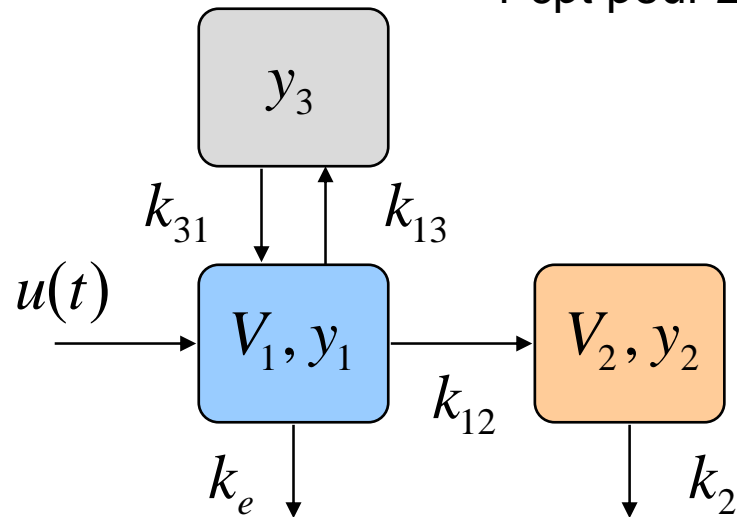


Identification : systèmes multi - sortie



● Analyse des courbes «temps-concentration» de l'ISDN :

- administration : 2.5 mg perfusés pendant 1.75 h,
- échantillonnage : 15 prélèvements sanguins sur 8 h,
- méthode de dosage : CG capillaire pour déterminer les taux de l'ISDN et de 2-ISMN,
- structure cpt. : - 2 cpt pour ISDN (y_1 pour le cpt. central, y_3 pour le périphérique),
- 1 cpt pour 2-ISMN (y_2).



$$\frac{dy_1}{dt} = -(k_e + k_{12}) \cdot y_1 - k_{13} \cdot (y_1 - y_3) + \frac{u(t)}{V_1}$$

$$\frac{dy_2}{dt} = k_{12} \cdot \frac{V_1}{V_2} \cdot y_1 - k_2 \cdot y_2$$

$$\frac{dy_3}{dt} = k_{31} \cdot (y_1 - y_3)$$

Estimation des paramètres et ajustement



- Obtenir les prédictions par intégration numérique (Runge-Kutta).
- Estimer les paramètres inconnus du modèle par un critère MLE multi - sortie.

$$\frac{1}{V_1} = 0.0134 \text{ L}^{-1}$$

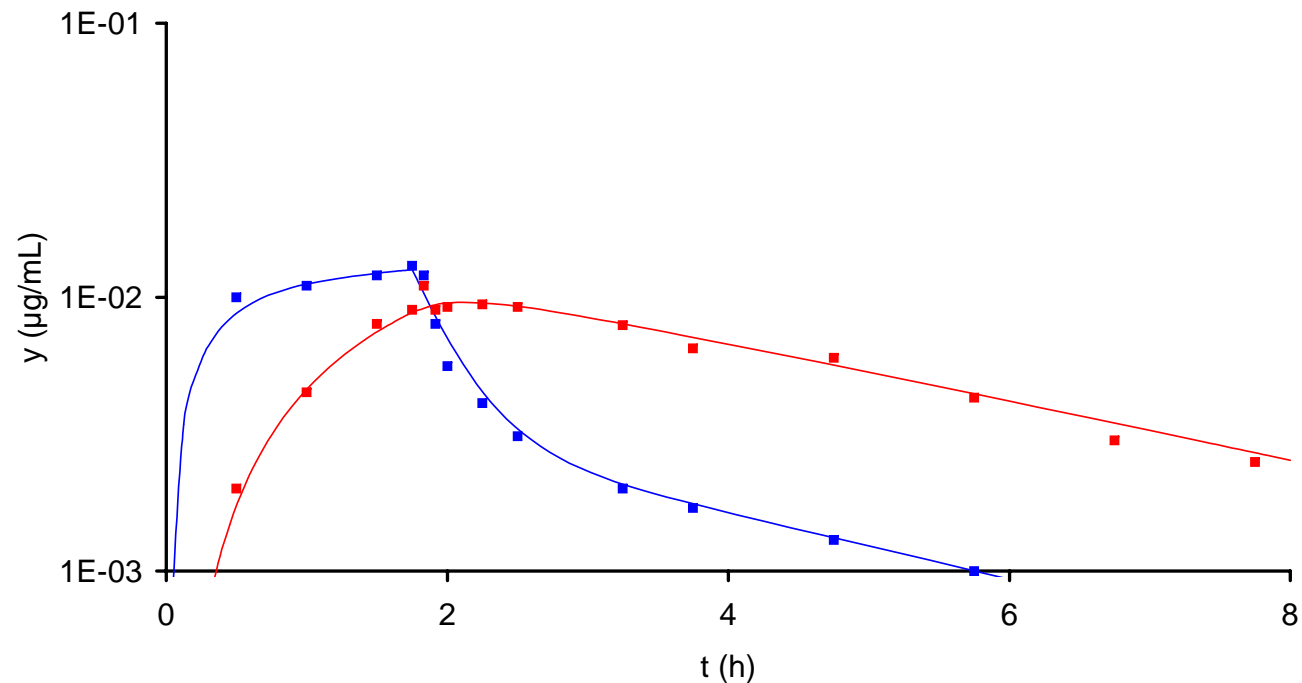
$$k_e + k_{12} = 1.914 \text{ h}^{-1}$$

$$k_{12} \cdot \frac{V_1}{V_2} = 0.692 \text{ h}^{-1}$$

$$k_2 = 0.4 \text{ h}^{-1}$$

$$k_{13} = 1.151 \text{ h}^{-1}$$

$$k_{31} = 0.473 \text{ h}^{-1}$$



$$RMSE(y_1) = 7\%, \quad RMSE(y_2) = 13.5\%$$

Contrôler les taux du métabolite



● Protocole d'administration :

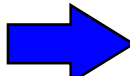
□ T est la durée totale de l'intervalle d'administration et r le nombre d'administrations.

□ Protocole temporel : $0 < T_1 < \dots < T_k < \dots < T_r = T$  fixé.

□ Quantités : $D_1 \quad \dots \quad D_k \quad \dots \quad D_r$  inconnues.



□ Calculer $D_k, k = 1, \dots, r$ telles que $y_2(t)$ suit la consigne $s_R(t)$.

□ Résoudre le problème de la PNL :  $\underline{D} = \arg \min \left\{ \int_0^T [y_2(t) - s_R(t)]^2 \cdot dt \right\}$

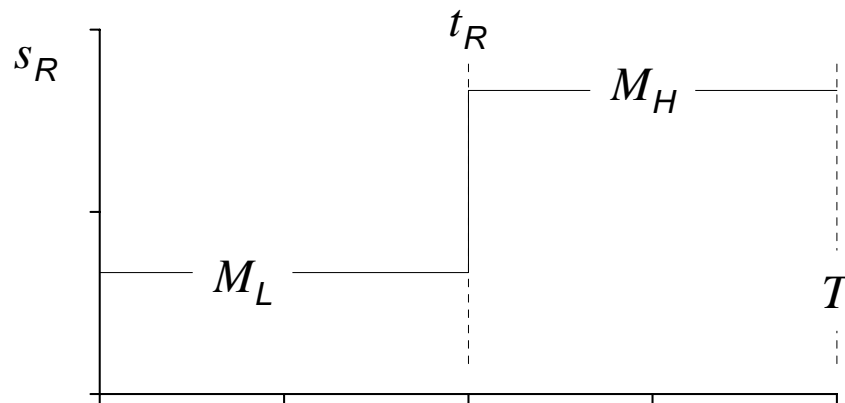
★ associé à des contraintes sur les taux de $y_1(t), y_2(t)$.

Calcul des quantités optimales

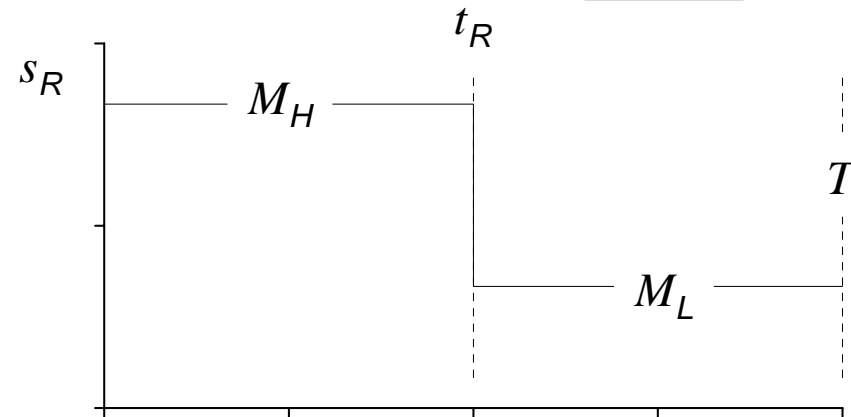


- Caractéristiques du protocole : $T = 24 \text{ h}$, $T_{k+1} - T_k = 2 \text{ h}$, $r = 12$
- La consigne : $[M_L, M_H] = [20, 50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}]$ et $t_R = T/2$

Cas A



Cas B

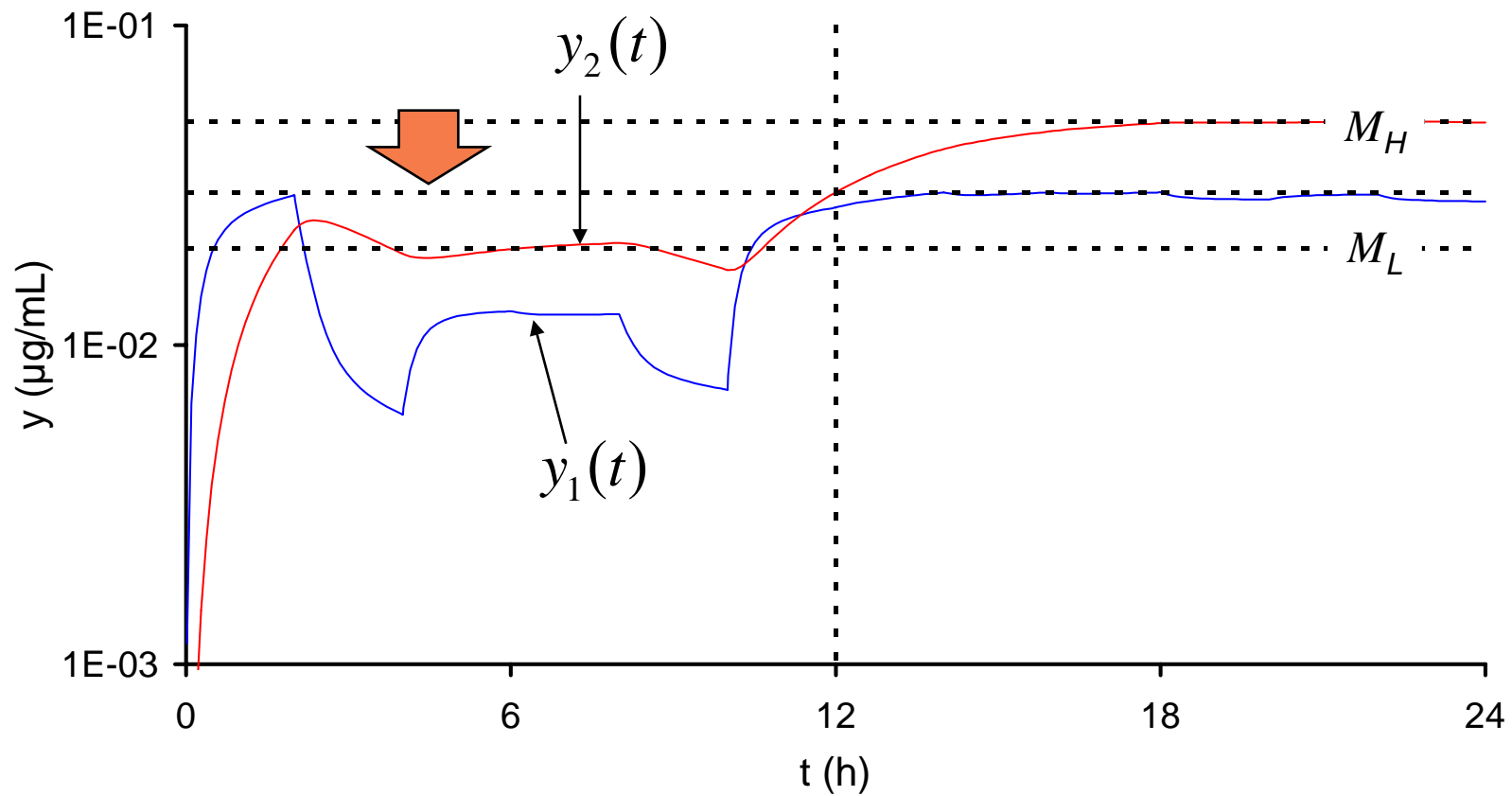


- Contrainte :
sur les taux de y_1 : $y_1(t) \leq 30 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$.

Taux adaptés - Cas A



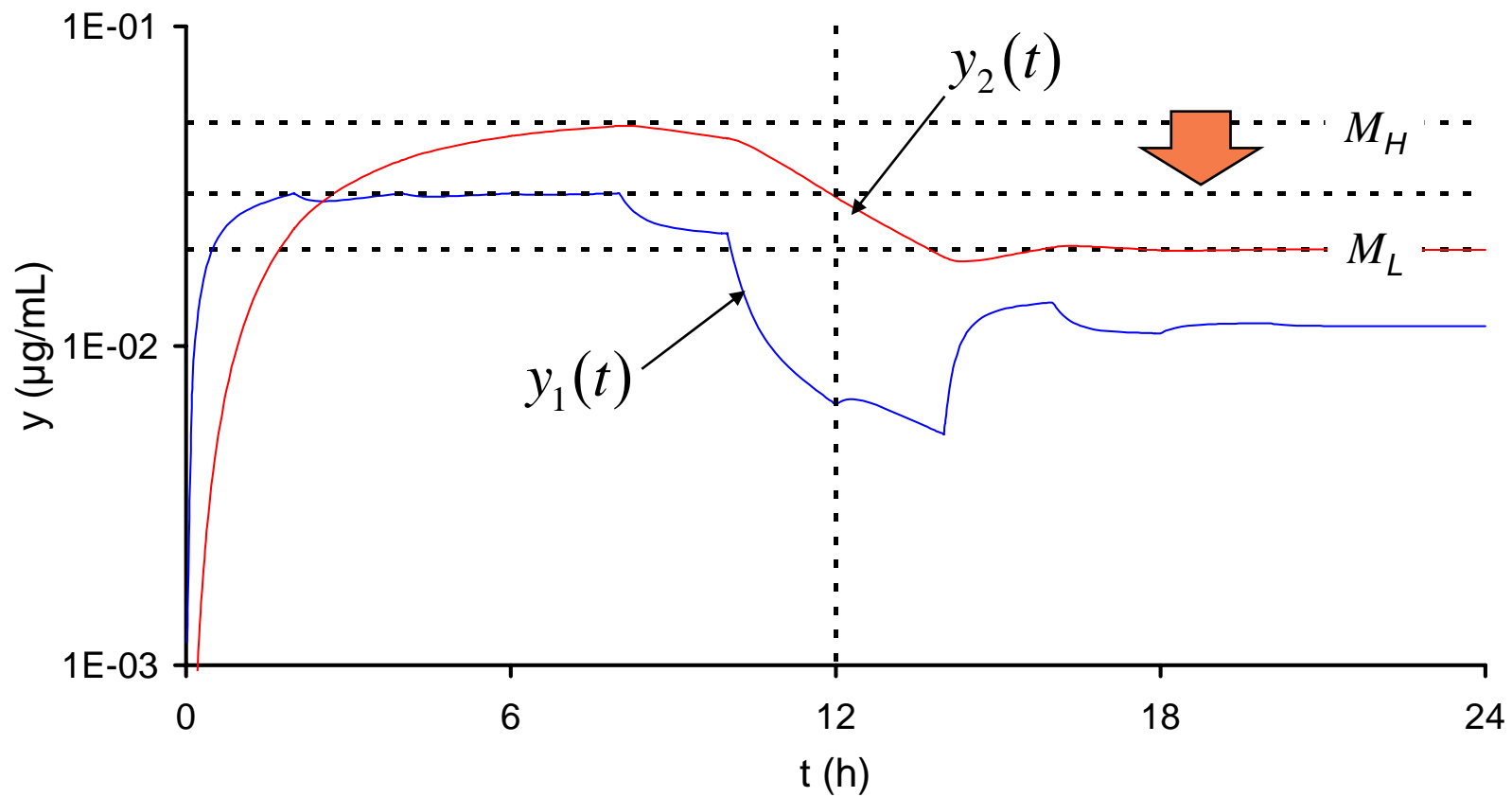
- Les taux $y_1(t)$ sont contraints à 2 h et, de 14 jusqu'à 18 h.



Taux adaptés - Cas B



- Les taux $y_1(t)$ sont contraints de 2 jusqu'à 8 h.



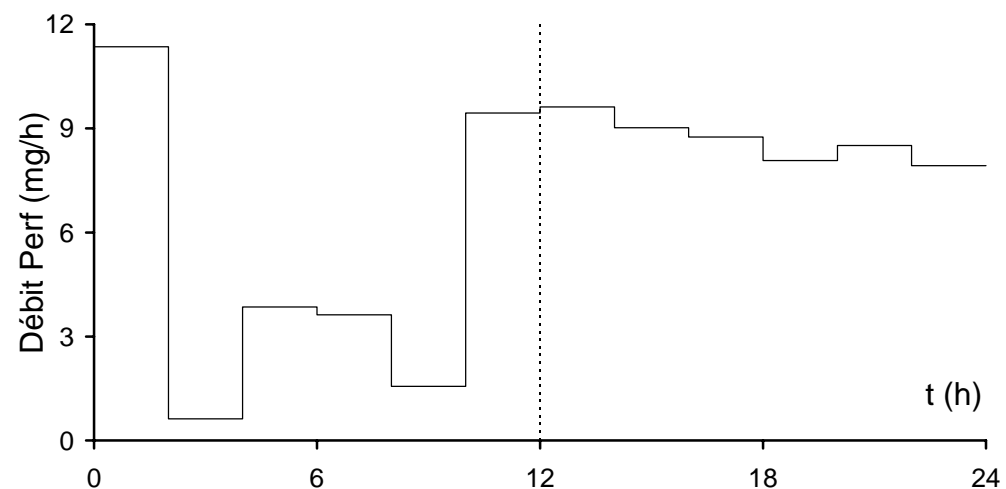
Administration optimale de l'ISDN



Cas A

$M_L \longrightarrow M_H$

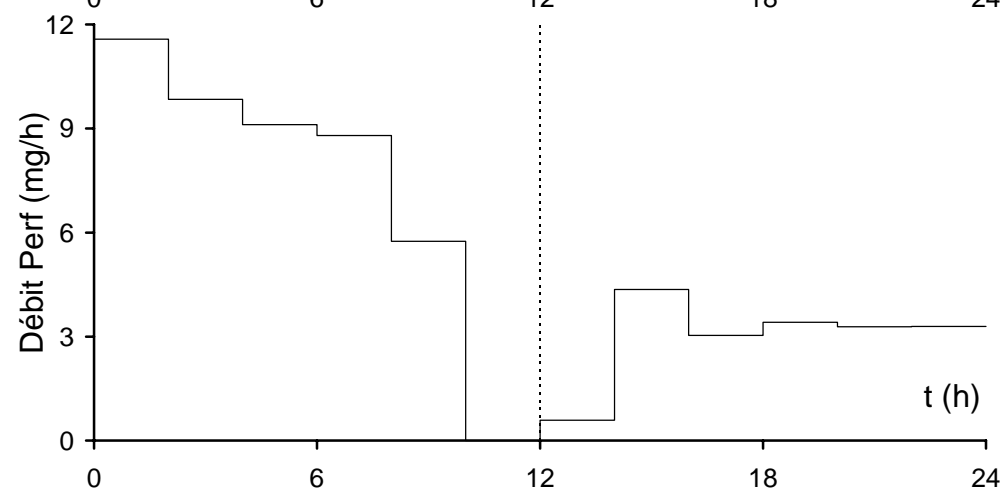
Quantité totale : 82.37 mg



Cas B

$M_H \longrightarrow M_L$

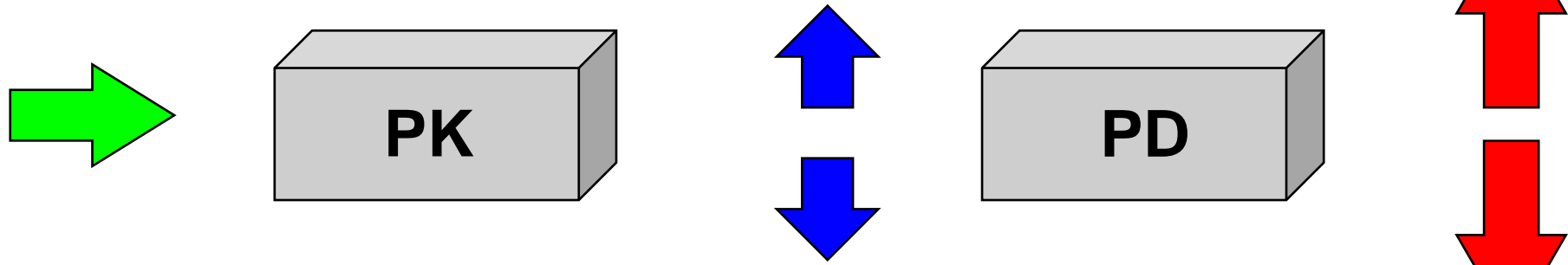
Quantité totale : 63.04 mg



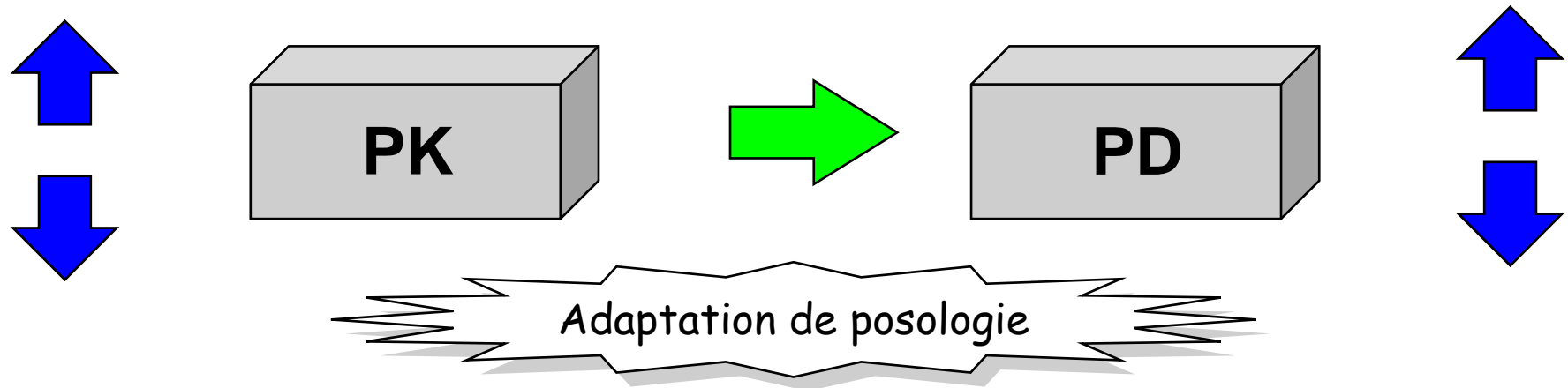
DCCT et CCCT



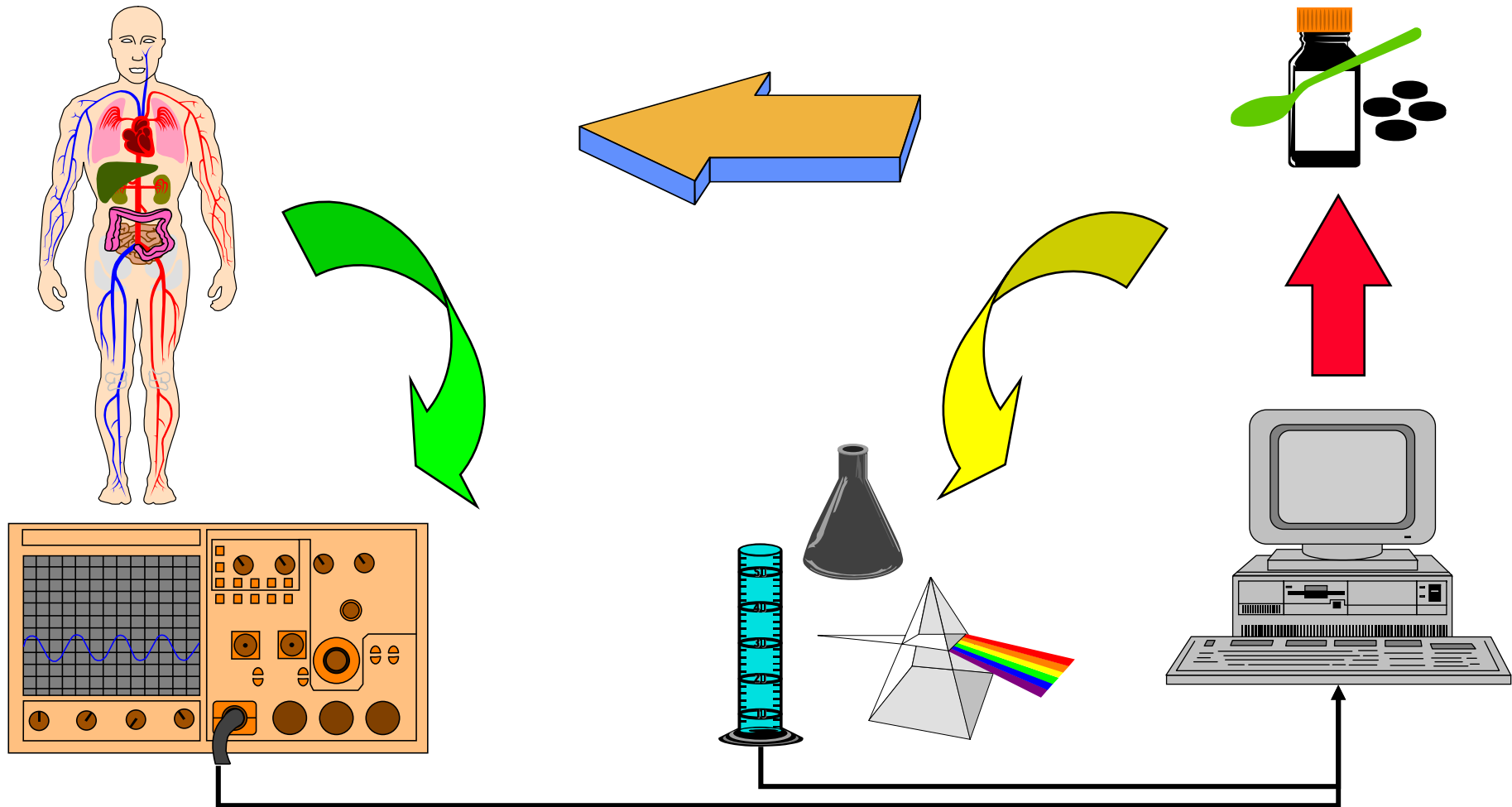
- Expression de la variabilité en PK : DCCT



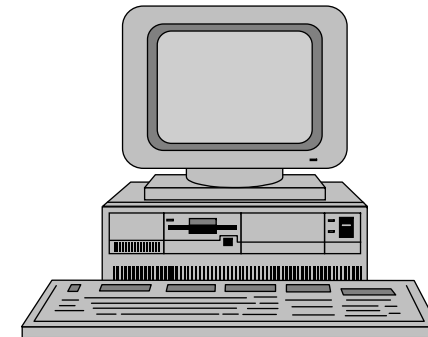
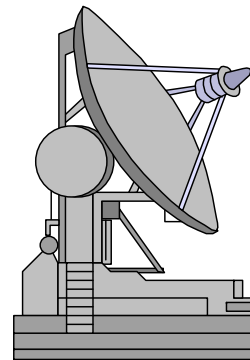
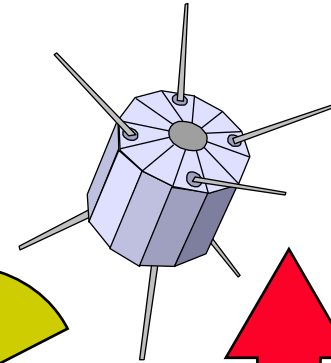
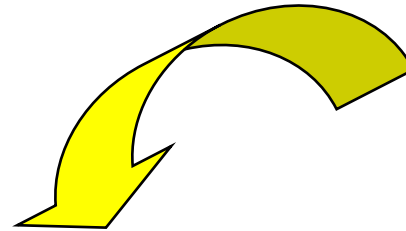
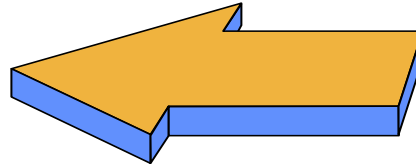
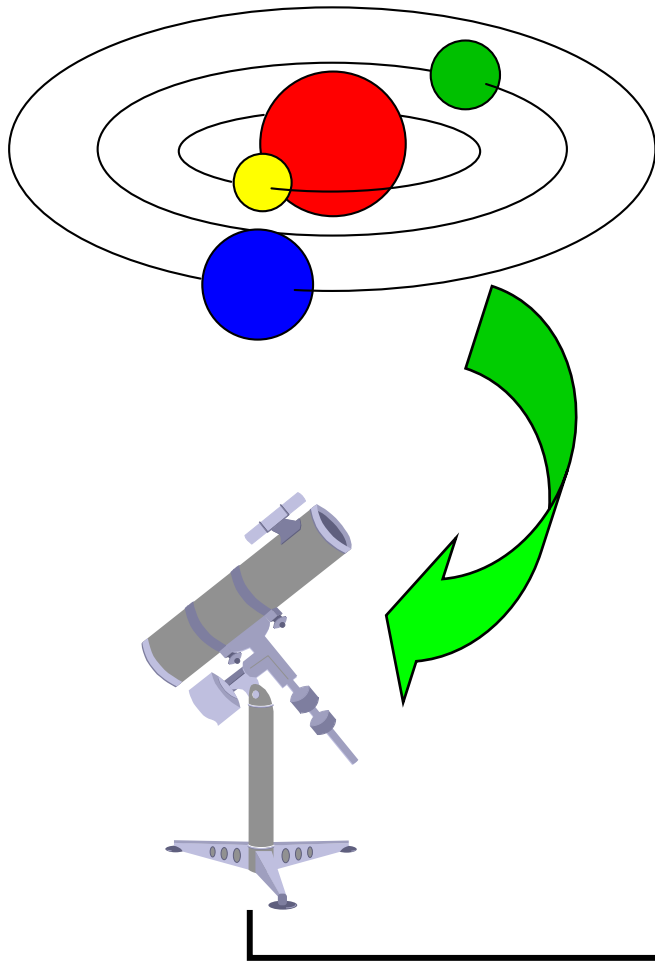
- Expression de la variabilité en PD : CCCT



PK clinique



Voyageur de l'espace



Références



1. APIS, *Adaptation de Posologie, Identification, Simulation*. 2000, MIIPS: Marseille.
2. Jacquez, J.A., *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*. 3rd ed. 1996, Ann Arbor: BioMedware.
3. Macheras, P. and A. Iliadis, *Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. Homogeneous and Heterogeneous Approaches*. Interdisciplinary Applied Mathematics. Mathematical Biology, ed. L. Glass and J.D. Murray. Vol. 30. 2005, New York: Springer Verlag. 442.
4. Walter, E. and L. Pronzato, *Identification de Modèles Paramétriques à partir de Données Expérimentales*. Modélisation, Analyse Simulation Commande, ed. B. d'Andréa-Novel and M.C.d. Lara. 1994, Paris: Masson. 371.