



HAL
open science

Utilisation de la pharmacocinétique de population pour l'individualisation des schémas posologiques

Sarah Baklouti

► **To cite this version:**

Sarah Baklouti. Utilisation de la pharmacocinétique de population pour l'individualisation des schémas posologiques. Sciences pharmaceutiques. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2023. Français. NNT : 2023TOU30227 . tel-04551380

HAL Id: tel-04551380

<https://theses.hal.science/tel-04551380>

Submitted on 18 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Fédérale



Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par
Sarah BAKLOUTI

Le 9 octobre 2023

**Utilisation de la pharmacocinétique de population pour
l'individualisation des schémas posologiques**

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **PHARMACOLOGIE**

Unité de recherche :

INTHERES - Innovations Thérapeutiques et Résistances

Thèse dirigée par

Peggy GANDIA et Didier CONCORDET

Jury

Mme Florence GATTACCECA, Rapporteur

M. Antonin SCHMITT, Rapporteur

Mme Lena FRIBERG, Examinatrice

Mme Peggy GANDIA, Co-directrice de thèse

M. Didier CONCORDET, Co-directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères

A Madame le Docteur Florence Gattacceca, rapporteur

J'ai eu la chance de participer au Master 2 modélisation que vous animez, qui a conforté mon envie de faire de la modélisation. C'est un honneur que vous ayez accepté de juger mon travail de thèse, et de vous compter parmi les membres de mon jury.

A Monsieur le Professeur Antonin Schmitt, rapporteur

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de mon travail et pour votre regard professionnel. Je vous assure de toute ma gratitude.

A Madame le Professeur Léna Friberg, présidente du jury

Je vous remercie et je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Je vous prie de trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Professeur Peggy Gandia, co-directeur de thèse

Je vous remercie pour votre encadrement et vos conseils avisés tout au long de ce travail. Votre soutien constant et votre disponibilité sont une source d'inspiration. Je vous remercie également pour la confiance que vous me témoignez, pour vos grandes qualités humaines, pour votre implication au quotidien et enfin pour votre dynamisme exemplaire.

A Monsieur le Professeur Didier Concordet, co-directeur de thèse

Je vous remercie de m'avoir encadrée tout au long de ce travail. Je vous remercie également pour votre disponibilité durant toutes ces années, vos précieux conseils statistiques et méthodologiques ainsi que pour votre enthousiasme scientifique.

A Madame le Professeur Mélanie White-Koning et Monsieur le Professeur Bruno Guiard, membres de mon comité de suivi de thèse

Je vous remercie pour le temps que vous avez consacré à suivre mes travaux et pour vos précieux conseils lors des comités de thèse.

Mélanie, je te remercie pour tes conseils lors des répétitions pour le PAGE.

A tous les membres de l'Unité Mixte de Recherche INTHERES,

Je vous remercie pour votre aide tout au long de ce travail.

J'adresse mes remerciements particuliers à Monsieur le Professeur Alain Bousquet-Melou pour m'avoir accueillie au sein de l'unité INTHERES, à Monsieur le Professeur Pierre-Louis Toutain pour ses précieux conseils pharmacocinétiques et sa grande disponibilité ainsi qu'à Marlène Lacroix pour ses conseils analytiques.

A toute l'équipe du laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie,

Je vous remercie sincèrement pour vos conseils toujours avisés et votre disponibilité.

Je remercie particulièrement Anne, Camille, Michel et Thomas pour leur aide au quotidien et leur soutien. Merci également à tous les internes passés au laboratoire depuis le début de mon assistantat et plus particulièrement aux Flor-Ines, à Fatma, Guillaume et Mehdi pour leur aide au laboratoire pendant la rédaction de cette thèse.

A toute l'équipe du service de Pharmacologie de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques,

Je remercie particulièrement Madame le Professeur Anne Roussin, pour son accueil au sein du service et Emilie, pour sa bienveillance et son aide depuis le début de mon assistantat.

Enfin, j'adresse un immense merci à l'ensemble de mes proches,

A mes parents,

Merci pour votre soutien sans faille, vos conseils, vos encouragements et votre aide depuis toujours. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous. Merci pour votre amour inconditionnel, pour tout ce que vous avez fait et ce que vous faites encore pour moi.

A mes grands-parents,

C'est toujours un plaisir de partager des moments avec vous. Merci d'avoir contribué à mon ouverture d'esprit et de m'avoir donné l'envie d'aller toujours plus loin.

A mes frères et sœurs,

Merci d'être toujours là pour moi malgré la distance. Merci pour votre disponibilité et votre aide toujours spontanée (même pendant vos vacances). Merci également pour la relation si particulière qui soude notre fratrie.

A David,

Merci pour ton soutien, ta patience, ton aide et tes encouragements dans tout ce que j'entreprends. Merci pour tous ces moments passés ensemble et pour tous ceux à venir.

A mes amis, de tous les horizons,

De Besançon (Aurore, Claire et Flavie), de Tarbes (Mélania, Pauline, Sylvie et Pierre), de la fac (Chloé, Juliette, Laura, Anne, Clémence, Inès C. et Seb), de l'internat (Alice-Anne et Jules, Camille et Guilhem, Chloé et Rémi, Elo, Inès V. et Paul, Léa R et Arnaud, Léa Z., Marion et Thibaut, Noémie, Tiphaine et Anthony) et du cheval (Emeline, Emilie, Manon et Sophie).

Merci pour votre fidèle amitié. Merci pour tous les bons moments partagés, les fous rires, les voyages, les week-ends, les restos, les soirées, et j'en passe.

RESUME

En pratique hospitalière, l'individualisation des schémas posologiques peut être réalisée grâce à une approche de modélisation utilisant la pharmacocinétique de population. L'approche de modélisation permet d'estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels (PPKI) de chaque patient par méthode bayésienne grâce à un nombre limité de prélèvements. Pour garantir des estimations des PPKI les plus justes possibles, il est nécessaire de proposer une méthodologie permettant de maîtriser les grandes étapes de l'approche bayésienne, à savoir, (i) le choix du nombre de prélèvements ainsi que des instants de prélèvement ; (ii) la correction du biais induit par l'utilisation d'estimateurs bayésiens ; et (iii) le choix du modèle de pharmacocinétique de population.

Le choix du nombre de prélèvements et la détermination des instants de prélèvement sont cruciaux pour la détermination des PPKI. En effet, certains instants ou certaines combinaisons d'instants sont plus informatifs que d'autres et permettent une meilleure estimation des PPKI. Nous avons proposé une méthodologie permettant de définir le nombre minimal de prélèvements à effectuer ainsi que les instants optimaux de prélèvement. Contrairement aux autres travaux publiés de longue date, la solution que nous proposons est non asymptotique ce qui est compatible avec le nombre restreint de prélèvement imposé dans le cadre de la pratique hospitalière (1, 2 ou 3 prélèvements maximum).

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux prédictions des PPKI fournies par les estimateurs bayésiens. En effet, par construction, ces estimateurs souffrent de shrinkage. Le shrinkage est un terme qui caractérise à la fois le biais et l'imprécision des prédictions des PPKI. Contrairement à des méthodes déjà publiées, notre approche à la fois débiaise et minimise l'imprécision ; ce qui n'a jamais été fait auparavant. En milieu hospitalier, les patients ont un profil PK usuellement éloigné du profil médian attendu, cette approche est donc particulièrement intéressante puisqu'elle permet de limiter des erreurs d'ajustement posologique.

La troisième partie de la thèse porte sur le choix du modèle de pharmacocinétique de population. Dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique, nous nous appuyons, bien souvent, sur des modèles de pharmacocinétique de population publiés dans la littérature pour proposer des adaptations de schéma posologique. Le choix du bon modèle de pharmacocinétique de population est donc crucial. A ce jour, le choix du modèle est fait selon les caractéristiques socio-biologico-clinico-démographiques du patient en s'assurant que ces caractéristiques soient en adéquation avec celles des patients ayant permis de construire le modèle. Dans le meilleur des cas, des VPC sont utilisées pour vérifier que les concentrations mesurées sont dans les intervalles des concentrations acceptables. Or, même si toutes les concentrations mesurées chez un patient appartiennent à l'intervalle de prédiction des VPC, de façon contre-intuitive la cinétique du patient peut être finalement incompatible avec le modèle testé. Notre objectif est de proposer une méthode qui permette, à l'aide d'une p-value, d'évaluer la probabilité que le profil dans son intégralité provienne effectivement du modèle testé. Le champ d'application de cette méthodologie est bien plus large puisque cette dernière permet également de valider les modèles lors de leur construction. En effet, si un grand nombre de profils cinétiques des individus utilisés pour construire un modèle ont une p-value très faible, cela signifie que le modèle n'est pas adéquat pour décrire ces cinétiques.

Pour conclure, cette thèse propose des avancées méthodologiques permettant d'améliorer l'estimation des PPKI, tout particulièrement pour une meilleure individualisation des schémas posologiques.

ABSTRACT

In hospital practice, individualization of dosing regimens can be achieved through a modelling approach using population pharmacokinetics. The modelling approach allows estimation of individual pharmacokinetic parameters (PPKI) thanks to a Bayesian method with a limited number of samples. In order to guarantee the most accurate PPKI estimates, it is necessary to propose a methodology to control the main steps of the Bayesian approach, namely, (i) the choice of the number of samples as well as the sampling times; (ii) the correction of the bias induced by the use of Bayesian estimators; and (iii) the choice of the population pharmacokinetic model.

The choice of the number of samples and the determination of the sampling times are crucial for the determination of the PPKI. Indeed, some sampling times or combinations of times are more informative than others and allow a better estimation of the PPKI. We proposed a methodology to define the minimum number of samples to be taken and the optimal sampling times. Unlike other previously published work, the solution we propose is non-asymptotic, which is compatible with the limited number of samples imposed by hospital practice (1, 2 or 3 samples maximum).

In a second step, we are interested in the predictions of the PPKI provided by the Bayesian estimators. Indeed, by construction, these estimators suffer from shrinkage. Shrinkage is a term that characterizes both the bias and the imprecision of PPKI predictions. Unlike previously published methods, our approach both debiases and minimizes imprecision; something that has never been done before. In the hospital setting, patients have a PK profile that is usually far from the expected median profile, so this approach is particularly interesting since it allows to limit dosage adjustment errors.

The third part of the thesis deals with the choice of the population pharmacokinetic model. In the context of therapeutic drug monitoring, we often rely on population pharmacokinetic models published in the literature to propose dosage regimen adaptations. The choice of the right population pharmacokinetic model is therefore crucial. To date, the model is chosen according to the patient's socio-biological-clinical-demographic characteristics, making sure that these characteristics match those of the patients on which the model was built. In the best of cases, Visual Predictive Check (VPC) are used to verify that the measured concentrations are within the acceptable concentration range. However, even if all the concentrations measured in a patient are within the predictive range of the VPC, the patient's kinetics may be inconsistent with the model being tested. Our goal is to propose a method that allows, using a p-value, to assess the probability that the entire profile actually comes from the tested model. The scope of this methodology is much wider since it also allows to validate the models during their construction. Indeed, if a large number of kinetic profiles of individuals used to build a model have a very low p-value, it means that the model is not adequate to describe these kinetics.

In conclusion, this thesis proposes methodological advances to improve the estimation of PPKIs, especially for a better individualization of dosage regimens.

AVANT-PROPOS

Les travaux de recherche de cette thèse ont, jusqu'à présent, fait l'objet des publications et communications suivantes.

Articles

1. Population Pharmacokinetic Model of Iohexol in Dogs to Estimate Glomerular Filtration Rate and Optimize Sampling Time.

S. Baklouti, D. Concordet, V. Borromeo, P. Pocar, P. Scarpa, P. Cagnardi

Frontiers in Pharmacology. 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.634404

2. “De-Shrinking” EBEs: The Solution for Bayesian Therapeutic Drug Monitoring

S. Baklouti, P. Gandia, D. Concordet

Clinical Pharmacokinetic. 2022, doi : 10.1007/s40262-021-01105-y

3. Multivariate Exact Discrepancy: A New Tool for PK/PD Model Evaluation

S. Baklouti, E. Comets, P. Gandia, D. Concordet

Clinical Pharmacokinetic. 2023, doi : 10.1007/s40262-023-01296-6

Communication orale

De-shrinking Empirical Bayes Estimates (EBEs) : the solution for Bayesian Therapeutic Drug Monitoring

S. Baklouti*, P. Gandia, D. Concordet.

Annual meeting of the Population Approach Group in Europe (PAGE, Methodology – New modelling Approaches), Ljubljana, Slovénie, 2022

International congress of the Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT), Prague, République Tchèque, 2022

Multivariate Exact Discrepancy: a new method for PK/PD model evaluation

S. Baklouti*, E. Comets, P. Gandia, D. Concordet.

Annual meeting of the Population Approach Group in Europe (PAGE, Model Diagnostics), A Coruña, Espagne, 2023

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
RESUME.....	5
ABSTRACT.....	6
AVANT-PROPOS.....	7
TABLE DES MATIERES.....	9
ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION	17
1. PHARMACOCINETIQUE.....	20
1.1. PHASES PHARMACOCINETIQUES	20
1.2. VARIABILITE DES PHASES PHARMACOCINETIQUES	21
1.2.1. <i>Absorption</i>	22
1.2.2. <i>Distribution</i>	24
1.2.3. <i>Elimination</i>	25
1.3. SITUATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES A L'ORIGINE DE LA VARIABILITE PHARMACOCINETIQUE	28
1.4. SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE	31
2. PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION	33
2.1. EXPRESSION GENERALE DU MODELE	33
2.2. MODELE DE STRUCTURE	34
2.3. MODELE STATISTIQUE	36
2.3.1. <i>Variabilité inter-individuelle</i>	37
2.3.2. <i>Variabilité inter-occasion</i>	39
2.3.3. <i>Variabilité résiduelle</i>	39
2.4. MODELE DE COVARIABLES.....	40
3. CONSTRUCTION D'UN MODELE DE PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION.....	43
3.1. DONNEES ET BASES DE DONNEES	43
3.2. ESTIMATION DES PARAMETRES DU MODELE	46
3.2.1. <i>Calcul du maximum de vraisemblance</i>	46
3.2.2. <i>Calcul de la précision des estimations</i>	48
3.2.3. <i>Construction du modèle de covariables</i>	49
3.2.4. <i>Comparaison de modèles</i>	51
3.3. EVALUATION D'UN MODELE DE PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION	52
3.3.1. <i>Outils basés sur la prédiction de paramètres pharmacocinétiques</i>	53
3.3.2. <i>Méthodes basées sur des comparaisons de distributions</i>	55

4. PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION ET ADAPTATION DE SCHEMAS POSOLOGIQUES	59
4.1. SIMULATIONS.....	60
4.1.1. <i>Simulation de paramètres pharmacocinétiques individuels</i>	60
4.1.2. <i>Simulation de covariables</i>	61
4.1.3. <i>Construction des profils pharmacocinétiques individuels</i>	62
4.2. ADAPTATION POPULATIONNELLE	63
4.3. ADAPTATION INDIVIDUELLE	65
4.3.1. <i>Estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels</i>	65
4.3.2. <i>Problématique du shrinkage</i>	69
4.3.3. <i>Choix des instants de prélèvement</i>	72
4.3.4. <i>Choix du modèle de pharmacocinétique de population</i>	75
CONCLUSION ET PROJET DE THESE	77
ETUDE EXPERIMENTALE	78
ARTICLE 1 : POPULATION PHARMACOKINETIC MODEL OF IOHEXOL IN DOGS TO ESTIMATE GLOMERULAR FILTRATION RATE AND OPTIMIZE SAMPLING TIME	79
ARTICLE 2 : “DE-SHRINKING” EBES: THE SOLUTION FOR BAYESIAN THERAPEUTIC DRUG MONITORING	93
ARTICLE 3 : MULTIVARIATE EXACT DISCREPANCY : A NEW TOOL FOR PK/PD MODEL EVALUATION	104
DISCUSSION GENERALE	118
REFERENCES	125

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme	21
Figure 2 : Représentation schématique de la variabilité inter-individuelle (à gauche) et intra-individuelle (à droite)	22
Figure 3 : Variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité (CV%) en fonction de la biodisponibilité moyenne (F%).....	23
Figure 4 : Variabilité inter-individuelle de la solubilisation d'inhibiteurs de protéase du VIH selon que la prise a eu lieu à jeun ou avec une prise alimentaire.....	24
Figure 5 : Pourcentage de polymorphismes génétiques d'ABCB1 observés chez 443 patients répondeurs et non répondeurs à leur traitement antidépresseur.....	25
Figure 6 : Relation entre polymorphismes génétiques du CYP2C19 et concentrations résiduelles de Voriconazole.....	26
Figure 7 : Corrélation entre sécrétion d'acide biliaire et sécrétion biliaire de Ceftriaxone.....	27
Figure 8 : Facteurs physiologiques influençant l'élimination des molécules en fonction de l'âge	29
Figure 9 : Synthèse des variations d'expositions attendues chez le patient de réanimation..	30
Figure 10 : Concentrations en Phénytoïne en fonction du temps chez deux patients, un patient obèse (197 kg) et un patient contrôle (73 kg)	32
Figure 11 : Exemples de modèles structuraux à 1, 2 ou 3 compartiments suite à une administration IV.....	34
Figure 12 : Evolution des concentrations en médicaments dans deux compartiments en fonction du temps	35
Figure 13 : Relation entre prédictions et résidus en fonction du modèle d'erreur choisi	40
Figure 14 : Représentation de la distribution de la clairance d'élimination d'un médicament pour différentes sous-populations.....	41
Figure 15 : Représentation schématique du processus suivi lors de la construction d'un modèle de PKpop	43
Figure 16 : Représentation graphique des concentrations en fonction du temps	45
Figure 17 : Représentation schématique de la précision de l'estimation de θ selon la courbure de la fonction de vraisemblance	49
Figure 18 : Clairance d'élimination d'un médicament en fonction de la clairance de la créatinine	50
Figure 19 : Représentation des hypothèses testées, des risques de premières et deuxièmes espèces et de la puissance d'un test statistique	52
Figure 20 : Graphiques diagnostiques communs utilisés lors de l'évaluation d'un modèle....	54
Figure 21 : Représentation des résidus pondérés individualisés en fonction des prédictions individuelles ou du temps	54
Figure 22 : Représentation des Visual Predictive Check telles qu'elles ont été proposées initialement (gauche) et telles qu'elles sont majoritairement utilisées aujourd'hui (droite)	56

Figure 23 : Construction des prédictions discrepancies	57
Figure 24 : Représentation graphique des NPDE en fonction du temps (gauche) et des VPC (droite).....	58
Figure 25 : Représentation schématique des différents niveaux d'adaptation de schémas posologiques	59
Figure 26 : Exemple de lois de distribution retrouvées en pharmacocinétique de population	61
Figure 27 : Représentation schématique du principe de superposition	62
Figure 28 : Moyenne et intervalle de confiance à 99% du pourcentage de temps où la concentration libre de Ceftazidime est au-dessus de la CMI pour 2 populations différentes : des volontaires sains et des patients hospitalisés en soins intensifs.....	64
Figure 29 : Représentation de la clairance prédite en fonction de la vraie clairance	66
Figure 30 : Représentation de Bland-Altman de la différence entre concentrations observées et concentrations prédites en fonction de la moyenne entre concentrations observées et prédites pour 3 modèles différents.....	67
Figure 31 : Graphiques de Bland-Altman représentant la différence entre les AUC mesurées par la méthode des trapèzes et les AUC calculées grâce à une estimation bayésienne avec 1 ou 2 prélèvements, respectivement à gauche et à droite.....	68
Figure 32 : Probabilité a posteriori de la clairance selon le nombre d' observations	68
Figure 33 : Simulation de profils pharmacocinétiques de population de la Vancomycine à partir de 12 modèles monocompartimentaux et 19 modèles bicompartimentaux, respectivement à gauche et à droite.....	69
Figure 34 : Représentation schématique du shrinkage.....	69
Figure 35 : Impact du shrinkage en PKpop.....	71
Figure 36 : Représentation schématique de la distribution des EBE (gauche) et des paramètres pharmacocinétiques individuels lorsqu'ils sont choisis aléatoirement dans leur distribution conditionnelle (droite).	72
Figure 37 : Corrélation entre AUC prédites et estimées suite à l'administration de Ciclosporine	73
Figure 38 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques obtenus par méthode bayésienne avec et sans optimisation du schéma de prélèvement par D-optimalité.....	74
Figure 39 : Conduite à tenir pour la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique par approche bayésienne	121

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Absorption des principes actifs selon leur solubilisation aqueuse et leur perméabilité membranaire.....	22
---	----

LISTE DES EQUATIONS

Équation 1	21
Équation 2	33
Équation 3	34
Équation 4	35
Équation 5	35
Équation 6	36
Équation 7	36
Équation 8	36
Équation 9	37
Équation 10	37
Équation 11	38
Équation 12	38
Équation 13	38
Équation 14	39
Équation 15	39
Équation 16	40
Équation 17	40
Équation 18	41
Équation 19	41
Équation 20	42
Équation 21	42
Équation 22	42
Équation 23	42
Équation 24	46
Équation 25	46
Équation 26	47
Équation 27	47

Équation 28	48
Équation 29	48
Équation 30	51
Équation 31	51
Équation 32	52
Équation 33	53
Équation 34	53
Équation 35	54
Équation 36	57
Équation 37	65
Équation 38	65
Équation 39	66
Équation 40	70
Équation 41	70
Équation 42	73
Équation 43	93
Équation 44	93
Équation 45	120
Équation 46	122

ABREVIATIONS

AIC	Akaike information criterion
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AUC	Aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps
BIC	Bayesian information criterion
CI	Clairance d'élimination absolue
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CV	Coefficient de variation
D	Dose
detFIM	Déterminant de la matrice d'information de Fisher
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EBE	Empirical Bayes estimates
EC50	Concentration efficace médiane
ENVT	Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
F	Coefficient de biodisponibilité
FIM	Matrice d'information de Fischer
FO	Approximation de premier ordre
FOCE	Estimation conditionnelle de premier ordre
FOCEI	Estimation conditionnelle de premier ordre avec interaction
IOV	Variabilité inter-occasion
Ka	Constante d'absorption
LOQ	Limite basse de quantification
LRT	Test du rapport de vraisemblance
LSS	Stratégie d'échantillonnage limité
MAP	Maximum a posteriori
MED	Multivariate exact discrepancy
MPC	Model-predictive control
NLME	Modèle non linéaire à effets mixtes
NPC	Numeric predictive check
NPD	Normalised prediction distribution

NPDE	Normalised prediction distribution error
OSS	Stratégie d'échantillonnage optimisée
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check
PD	Prediction discrepancies
PDE	Prediction discrepancies error
PDF	Probability density function
Pgp	P-glycoprotéine
PK	Pharmacocinétique
PK/PD	Pharmacocinétique/pharmacodynamique
PKpop	Pharmacocinétique de population
PPC	Posterior predictive check
PPKI	Paramètres pharmacocinétiques individuels
RMSE	Erreur quadratique moyenne
SE	Erreur standard
SNC	Système nerveux central
STP	Suivi thérapeutique pharmacologique
UMR	Unité mixte de recherche
Vd	Volume de distribution
VPC	Visual predictive check

INTRODUCTION

Les travaux de recherche présentés dans ce document ont été conduits dans l'unité de recherche « Innovations Thérapeutiques et Résistances, INTHERES », UMR 1436, INRAE, ENVT. Au sein de cette unité, l'équipe « Thérapeutiques Individualisées » s'intéresse au bon usage des anti-infectieux par la mise en place de stratégies visant à réduire et optimiser leur utilisation. Les recherches menées au sein de cette équipe s'effectuent en deux temps. En premier lieu, les approches permettant l'optimisation des schémas posologiques sont développées et validées au sein de l'équipe puis, elles sont implémentées en routine hospitalière au sein du laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie dirigé par le Professeur Peggy Gandia. Mon travail de thèse, sous la direction du Professeur Peggy Gandia et du Professeur Didier Concordet, visait à optimiser l'individualisation des schémas posologiques réalisée par approche bayésienne.

Les schémas posologiques de la plupart des médicaments sont utilisés chez tous les patients sans prendre en compte leurs caractéristiques individuelles. Pour la majorité des médicaments et des patients, cela ne pose pas de problème. En revanche, cela peut s'avérer problématique dès lors que le médicament présente un index thérapeutique étroit associé à une variabilité inter-individuelle importante. Dans ce cas, l'adaptation du schéma thérapeutique est faite par le biais du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP).

Du point de vue pharmacocinétique, l'individualisation d'un traitement consiste à optimiser sa posologie et son schéma d'administration afin d'atteindre l'exposition cible. Cette exposition, quantifiée par l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC), n'est pas directement évaluable en pratique clinique puisqu'elle nécessite de nombreux prélèvements incompatibles avec le principe d'épargne sanguine appliqué en pratique hospitalière. Dans ce contexte, des études cliniques sont conduites afin de relier exposition du patient et concentration(s) mesurée(s) à un ou des instants précis. Des recommandations, basées sur les niveaux des concentrations mesurées, permettent au clinicien un contrôle indirect de l'exposition du patient. Ces recommandations se traduisent le plus souvent comme des intervalles dans lesquels doivent se trouver les concentrations mesurées chez le patient à un instant particulier de la cinétique. Pour des raisons pragmatiques, ces instants sont choisis le plus souvent juste avant de réadministrer le principe actif. La concentration mesurée alors est appelée concentration résiduelle. En théorie, un patient ayant une concentration située dans cet intervalle devrait avoir une exposition garantissant à la fois une efficacité et une toxicité contrôlée. Néanmoins, en raison d'une corrélation imparfaite entre AUC et concentration résiduelle, ces intervalles conduisent à des conclusions erronées pour quantité de patients. A titre d'exemple, Neely & al. ont montré par simulation que 60% des patients avec une AUC de la Vancomycine située dans l'intervalle thérapeutique avaient une concentration résiduelle (concentration mesurée juste avant réadministration du traitement) plasmatique inférieure au seuil fixé, conduisant à une augmentation inutile des doses et à un risque de toxicité majoré (néphrotoxicité en particulier) (Neely *et al.*, 2014). Ces résultats proviennent d'une importante variabilité pharmacocinétique inter-individuelle de la Vancomycine, non prise en compte avec l'utilisation de seuils. Une concentration prélevée à un temps précis n'est donc pas suffisamment corrélée à l'exposition pour permettre une interprétation pharmacocinétique exacte et un ajustement efficace de la dose dans la grande majorité des cas.

Une alternative est de réaliser un STP par approche bayésienne. Cette dernière utilise des informations de population, grâce à un modèle de pharmacocinétique de population (PKpop), et des informations propres au patient, comme des concentrations plasmatiques/sanguines ou des caractéristiques individuelles (poids, taille, sexe, clairance de la créatinine...), pour informer sur la réponse d'un individu. Cette approche a maintenant fait ses preuves (Donagher, Martin and Barras, 2017). Elle présente de nombreux avantages puisque, outre ses bonnes performances, elle est très flexible. En effet, le schéma posologique et les instants de prélèvement peuvent être adaptés à façon (Wicha *et al.*, 2021). Elle s'est donc largement démocratisée ces dernières années et de nombreux outils sont disponibles à ce jour pour réaliser un STP par approche bayésienne (Fuchs *et al.*, 2013; Drennan *et al.*, 2018; Avent and Rogers, 2019; Han *et al.*, 2022).

Cependant, les prédictions fournies par cette approche peuvent s'avérer erronées et/ou imprécises (Keizer *et al.*, 2018). Dans ce contexte, nous avons décidé d'évaluer si des avancées méthodologiques peuvent être proposées pour améliorer les performances du STP par approche bayésienne.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme, depuis son absorption jusqu'à son élimination. Elle permet de décrire l'évolution des concentrations en médicament au cours du temps.

1.1. Phases pharmacocinétiques

Le circuit du médicament dans l'organisme est décomposé en trois phases, l'absorption, la distribution et l'élimination (Figure 1).

L'absorption décrit le processus par lequel le médicament passe dans la circulation générale à partir de son site d'administration. Elle est caractérisée par la fraction de la dose qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. La fraction de la dose qui atteint la circulation générale est représentée par le coefficient de biodisponibilité F et la vitesse d'absorption est représentée par la constante de vitesse d'absorption k_a .

La distribution décrit la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme. Elle est caractérisée par le volume de distribution V_d , estimé à partir de la mesure d'une concentration plasmatique et de la quantité de médicament dans l'organisme à un instant donné. Il ne correspond pas à un volume réel.

L'élimination est l'ensemble des phénomènes qui permettent la décroissance de la substance active dans l'organisme. Elle peut être décomposée en deux phases, la métabolisation et l'excrétion.

La métabolisation est majoritairement hépatique. Elle permet la modification de la structure chimique d'un principe actif selon un processus dynamique irréversible. Les réactions métaboliques sont souvent décrites par des cinétiques Michaeliennes.

L'excrétion est majoritairement rénale. Elle a lieu au niveau du néphron, unité fonctionnelle du rein responsable de la formation de l'urine. Le principe actif est d'abord filtré au niveau du glomérule rénal puis sécrété au niveau du tubule proximal et enfin réabsorbé au niveau du tube distal. L'excrétion peut également être biliaire. Elle correspond au passage de la substance active depuis l'hépatocyte vers l'intestin via la bile.

L'élimination d'un organe est caractérisée par sa clairance d'élimination. L'élimination totale est donc la somme des clairances d'éliminations de chaque organe. La clairance absolue d'élimination correspond au rapport de la dose administrée par voie intraveineuse et de l'exposition en médicament (AUC) (Équation 1).

$$Cl = \frac{D}{AUC} \text{ Équation 1}$$

Avec Cl la clairance d'élimination absolue, D la dose et AUC l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps

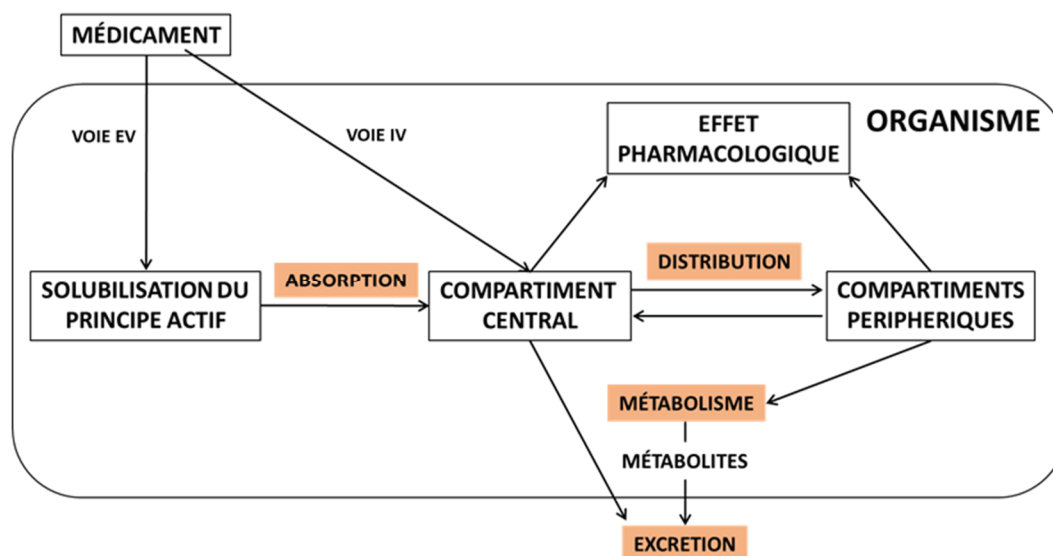


Figure 1 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme

Chacune de ces phases pharmacocinétiques est à l'origine d'une partie de la variabilité pharmacocinétique entre les individus.

1.2. Variabilité des phases pharmacocinétiques

Dans son introduction à l'étude de la médecine expérimentale, Claude Bernard écrivait « *jamais aucun animal n'est absolument comparable à un autre, et de plus, ainsi que nous l'avons déjà dit, le même animal n'est pas non plus comparable à lui-même dans les différents moments où on l'examine* » (Bernard, 1865). Il donnait ainsi le point de départ à l'étude de la variabilité inter-individuelle, variabilité entre différents individus, et intra-individuelle, variabilité retrouvée chez un même individu.

D'un point de vue pharmacocinétique, la variabilité inter-individuelle est évaluée par l'analyse de la différence entre les concentrations plasmatiques ou tissulaires d'un médicament chez différents patients traités par le même médicament selon le même schéma posologique (dose, interdose, voie d'administration identiques) et pour un même instant de prélèvement (Figure 2). Elle s'explique par des différences démographiques (âge, poids, sexe...) et/ou pathologiques (insuffisance rénale ou hépatique, choc septique...).

La variabilité intra-individuelle est évaluée par l'analyse de la différence entre les concentrations d'un médicament chez un même patient traité par le même médicament selon le même schéma posologique (dose, interdose, voie d'administration identiques) (Figure 2). Elle s'explique par des différences environnementales (nutrition...) et/ou pathologiques (état clinique à l'origine de modifications pharmacocinétiques).

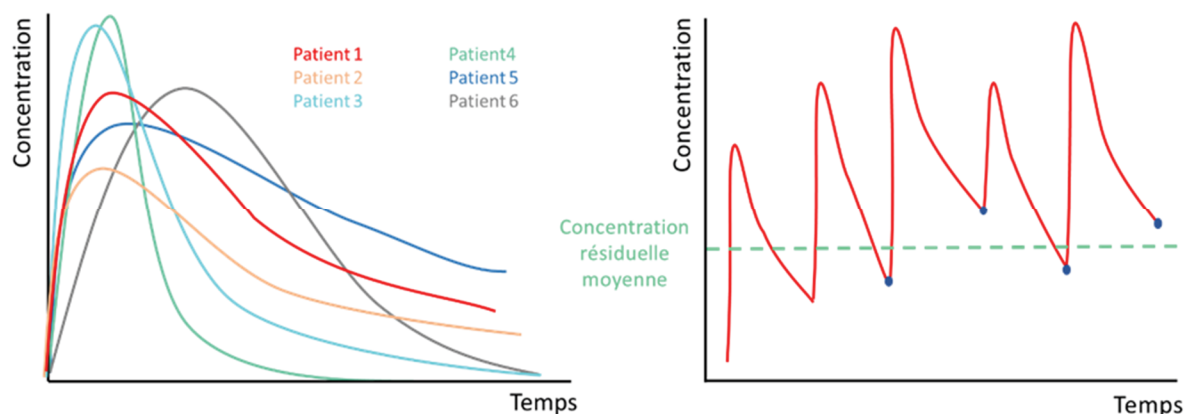


Figure 2 : Représentation schématique de la variabilité inter-individuelle (à gauche) et intra-individuelle (à droite)

Les causes de ces variabilités pharmacocinétiques sont multiples et sont à l'origine de l'infinité de situations cliniques rencontrées. Elles concernent toutes les phases pharmacocinétiques, de l'absorption à l'élimination du médicament.

1.2.1. Absorption

Les principaux facteurs à l'origine de la variabilité de l'absorption d'un médicament peuvent être classés en trois catégories différentes : la variabilité due au principe actif, la variabilité due à la formulation pharmaceutique, et la variabilité due à la physiologie du tractus gastro-intestinal (Houin, 1998).

Les caractéristiques physico-chimiques responsables de variation de l'absorption du principe actif sont sa lipophilie, sa taille, sa solubilité et son degré d'ionisation. Une classification des principes actifs selon leur solubilisation aqueuse et leur perméabilité intestinale a été proposée par Amidon & al.. Elle permet de classer les principes actifs selon 4 catégories afin de prédire leur taux d'absorption (Tableau 1) (Amidon *et al.*, 1995).

Classe	Solubilité	Perméabilité	Absorption
I	Elevée	Elevée	Généralement bonne absorption
II	Basse	Elevée	Absorption limitée par le taux de dissolution
III	Elevée	Basse	Absorption limitée par le taux de perméabilité
IV	Basse	Basse	Mauvaise biodisponibilité

Tableau 1 : Absorption des principes actifs selon leur solubilisation aqueuse et leur perméabilité membranaire (Adapté de Abuhelwa *et al.*, 2017)

Généralement, les principes actifs bien résorbés présentent une variabilité inter-individuelle du coefficient de biodisponibilité plus faible que les principes actifs mal résorbés (Figure 3) (Hellriegel, Bjornsson and Hauck, 1996).

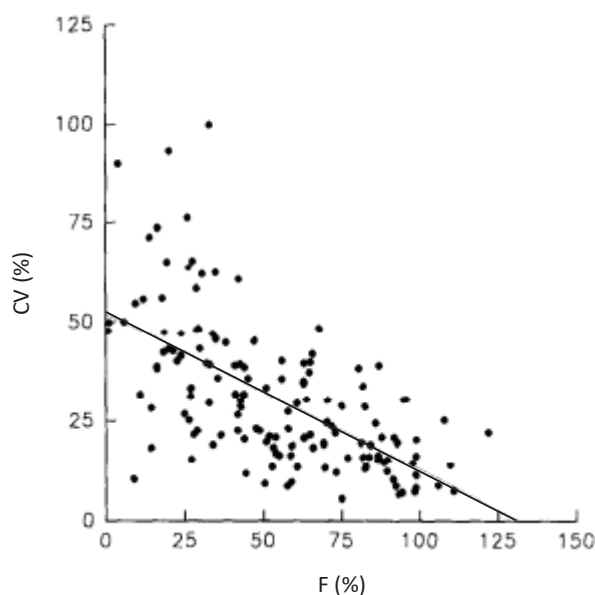


Figure 3 : Variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité (CV%) en fonction de la biodisponibilité moyenne (F%)
Les données proviennent d'analyses de biodisponibilité effectuées pour 100 médicaments différents.
(Adapté de Hellriegel, Bjornsson and Hauck, 1996)

La formulation pharmaceutique peut également être responsable d'une importante variabilité inter- ou intra-individuelle. En effet, les excipients peuvent être à l'origine de modification de la solubilisation d'un principe actif ou d'une diminution de leur biodisponibilité. A titre d'exemple, le mannitol, excipient osmotique, peut accélérer le transit gastro-intestinal et modifier la biodisponibilité d'un principe actif. Cet excipient a, par exemple, été identifié comme pouvant être à l'origine du scandale français lié au Lévothyrox® (Concordet *et al.*, 2019). Ceci est particulièrement vrai pour les principes actifs dont la perméabilité intestinale est faible (médicament de catégorie III selon Amidon & al.) dont fait partie la Lévothyroxine (Chen, Sadrieh and Yu, 2013).

Enfin, la variabilité de l'absorption d'un principe actif est due à la physiologie du tractus gastro-intestinal. De nombreux facteurs vont impacter la biodisponibilité d'un principe actif. Il s'agit principalement du temps de vidange gastrique, du pH intestinal, de phénomènes d'inhibition ou d'induction du métabolisme intestinal ou de la prise à jeun ou en présence d'aliments. A titre d'exemple, l'équipe de Wuyts & al. a montré l'importante variabilité de la solubilisation de différents inhibiteurs de protéase du VIH selon que la prise du médicament a eu lieu à jeun ou avec une prise alimentaire (Wuyts *et al.*, 2013).

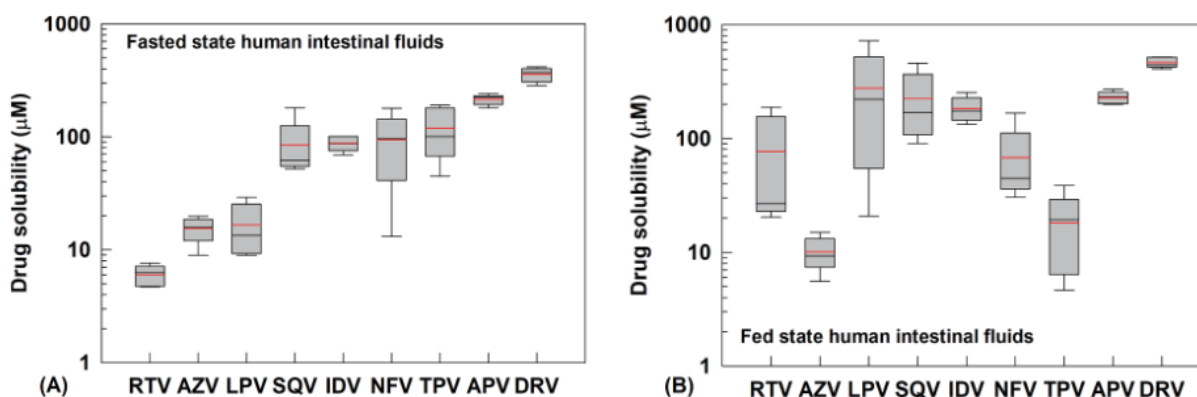


Figure 4 : Variabilité inter-individuelle de la solubilisation d'inhibiteurs de protéase du VIH selon que la prise a eu lieu à jeun ou avec une prise alimentaire

Les données proviennent de l'aspiration de fluides intestinaux chez 4 volontaires sains

RTV : Ritonavir ; AZV : Atazanavir ; LPV : Lopinavir ; SQV : Saquinavir ; IDV : Indinavir ; NFV : Nelfinavir ;

TPV : Tipranavir ; APV : Amprénavir ; DRV : Darunavir

(Vinarov et al., 2021)

1.2.2. Distribution

L'étude de la distribution d'un médicament est fondamentale pour évaluer son efficacité puisque la majorité des sites d'action des médicaments sont tissulaires. Elle reste difficilement évaluable à ce jour *in vivo*.

La distribution d'un principe actif au sein de l'organisme est variable et multifactorielle. Elle dépend des caractéristiques du principe actif mais également des caractéristiques intrinsèques de chaque tissu de l'organisme. Les principaux facteurs à l'origine d'une variabilité de la distribution d'un principe actif sont ses propriétés acido-basiques, son rapport d'affinité entre protéines plasmatiques et protéines tissulaires et sa diffusion au sein des cellules sanguines. Les principales caractéristiques tissulaires à l'origine d'une variabilité de la distribution sont le débit sanguin irriguant le tissu, le caractère hydrophile ou lipophile du tissu, l'épaisseur membranaire et son imperméabilité face aux principes actifs et le volume tissulaire (Routledge, 1985; Houin, 1998).

La variabilité inter-individuelle de la distribution dépend principalement de changements au niveau du débit sanguin irriguant un tissu ou de mutations/interactions médicamenteuses au niveau de protéines membranaires, tels les transporteurs de la famille ABC. A titre d'exemple, Uhr & al. ont montré que la réponse à certains antidépresseurs était fortement corrélée au statut génétique de ABCB1, gène responsable de l'expression de la P-glycoprotéine (Pgp). Etant donné que le site d'action de ces antidépresseurs est au niveau du système nerveux central, une augmentation de l'expression de la Pgp, protéine d'efflux, est responsable d'une diminution de l'exposition du médicament au sein du système nerveux central (SNC) (Figure 5) (Uhr *et al.*, 2008). Toutefois, l'impact d'une mutation de ABCB1 sur la variabilité pharmacocinétique est multifactoriel puisque les transporteurs membranaires sont également à l'origine de l'absorption ou de l'élimination des médicaments (Franke, Gardner and Sparreboom, 2010).

Bien que souvent cité comme facteur de variabilité de la distribution, la diminution ou l'augmentation des taux de protéines plasmatiques ne modifie pas la distribution de la majorité des médicaments (Gandia *et al.*, 2023).

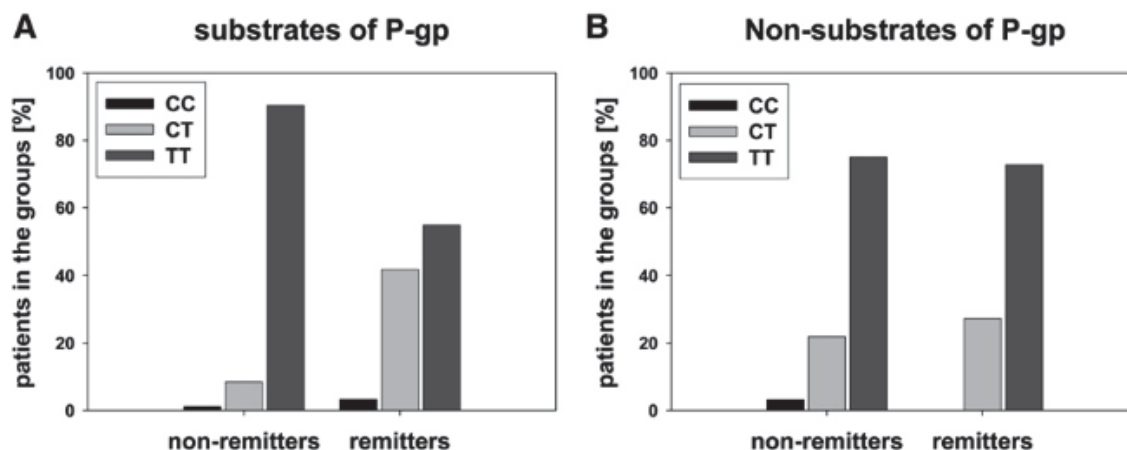


Figure 5 : Pourcentage de polymorphismes génétiques d'ABCB1 observés chez 443 patients répondeurs et non répondeurs à leur traitement antidépresseur

Les patients ont été classés en deux groupes : les patients du groupe A étaient traités par un médicament substrat de la Pgp tandis que les patients du groupe B recevaient la Mirtazapine (non-substrat de la Pgp). Dans le groupe A, les patients porteurs d'un allèle C (à l'état homozygote ou hétérozygote) répondent mieux que les non porteurs (génotype TT). Dans le groupe B, les pourcentages de patients répondeurs et non répondeurs ne sont pas significativement différents quel que soit le statut génotypique d'ABCB1. (Uhr et al., 2008)

1.2.3. Elimination

La variabilité de l'élimination est due à la variabilité du métabolisme et à celle de l'excrétion. Le métabolisme est principalement intestinal et hépatique. Seul le métabolisme hépatique sera traité dans cette synthèse bibliographique puisque (i) les phénomènes à l'origine de la variabilité sont semblables et (ii) le métabolisme intestinal impacte principalement la biodisponibilité d'un médicament.

Métabolisme

La variabilité pharmacocinétique du métabolisme peut être due soit à une modification du débit sanguin hépatique, principalement pour les médicaments dont le coefficient d'extraction hépatique est fort ; soit à une modification d'activité des enzymes hépatiques. Le métabolisme d'un médicament comprend des réactions de fonctionnalisation, dites de phase I, et des réactions de conjugaison, dites de phase II. Les réactions de phase I sont principalement dues aux cytochromes P450 et sont davantage sujettes à la variabilité que les réactions de phase II. Cette variabilité a deux origines principales : les polymorphismes génétiques des cytochromes P450 et les phénomènes d'induction ou d'inhibition enzymatiques.

Les polymorphismes génétiques sont à l'origine d'une augmentation ou d'une diminution des capacités métaboliques des cytochromes P450, soit par modification quantitative (modification de leur taux d'expression) soit par modification qualitative (modification structurale de la protéine). A titre d'exemple, le Voriconazole, un antifongique azolé utilisé dans le traitement des infections fongiques invasives, est métabolisé majoritairement par le cytochrome P450 2C19 (Moriyama *et al.*, 2017). Un polymorphisme génétique sur ce cytochrome est à l'origine

de variation de l'exposition en Voriconazole pouvant conduire à une inefficacité ou une toxicité du traitement (Figure 6) (Hicks *et al.*, 2014).

Les interactions médicamenteuses peuvent également être à l'origine d'une variabilité des capacités métaboliques du fait de phénomènes d'induction ou d'inhibition enzymatiques. L'inhibition enzymatique peut être réversible ou irréversible. Lorsqu'elle est réversible, le degré d'inhibition dépend de la concentration en inhibiteur et le délai d'instauration de l'inhibition est en général rapide (Robin, Reuveni and Urbakh, 2018). Au contraire, l'induction enzymatique est majoritairement due à une régulation positive de facteurs de transcription via l'activation de récepteurs nucléaires et son délai d'instauration est beaucoup plus long (Riley and Wilson, 2015).

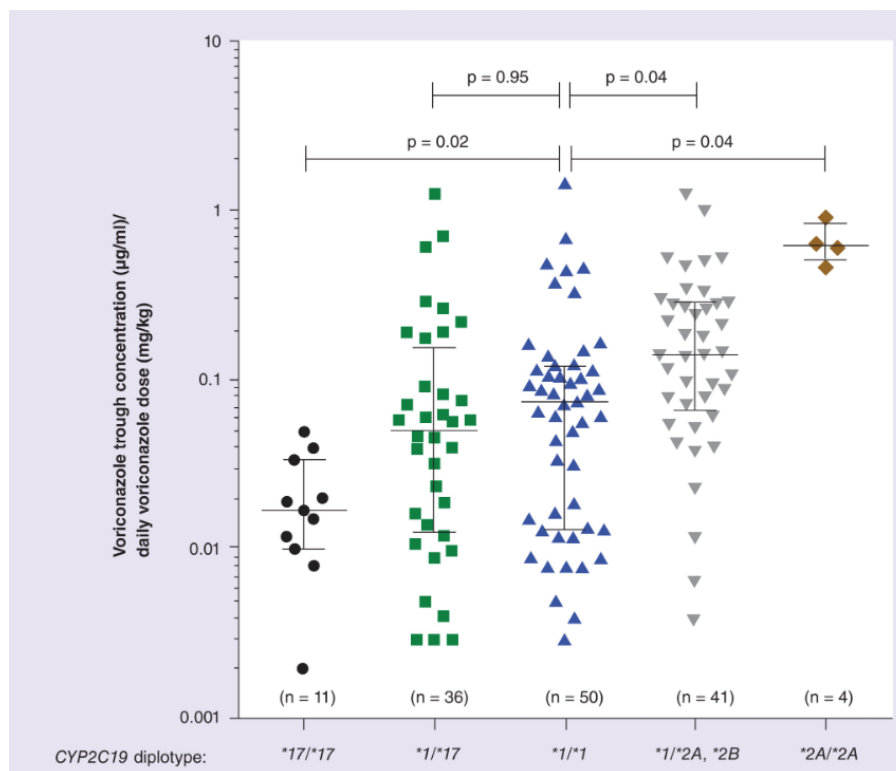


Figure 6 : Relation entre polymorphismes génétiques du CYP2C19 et concentrations résiduelles de Voriconazole. Le polymorphisme génétique *17 est associée à une activité accrue du CYP2C19 et se traduit par une diminution des concentrations résiduelles de Voriconazole. Au contraire, le polymorphisme *2 est associé à une diminution de l'activité du CYP2C19 qui se traduit par une augmentation des concentrations résiduelles. (Hicks *et al.*, 2014)

Excrétion

L'excrétion rénale des principes actifs se décompose en trois grandes étapes : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire.

La filtration glomérulaire concerne les principes actifs suffisamment petits (< 68 kDA), hydrophiles et non ionisés (Chatelut, 2018). Les molécules liées aux protéines plasmatiques ne peuvent donc pas être éliminées par filtration glomérulaire. La variabilité de la filtration glomérulaire provient principalement de variabilité au niveau du débit de filtration glomérulaire, qu'elle soit physiologique ou pathologique.

La sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif effectué par le biais de transporteurs peu sélectifs. Ce phénomène est un mécanisme saturable, soumis à des mécanismes de compétition fréquents, à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. La variabilité de la sécrétion tubulaire est difficilement quantifiable en pratique clinique.

Enfin, la réabsorption tubulaire est un mécanisme passif dépendant d'un gradient de concentration. Ce mécanisme dépend principalement des caractéristiques physico-chimiques du principe actif, du pH urinaire ainsi que de la diurèse urinaire. Les molécules doivent être suffisamment lipophiles pour traverser la membrane apicale et la membrane basale des cellules tubulaires.

L'excrétion biliaire permet le passage du principe actif de l'hépatocyte vers l'intestin via la bile. Tout comme la sécrétion tubulaire rénale, c'est un mécanisme de sécrétion, effectué grâce à des transporteurs d'efflux saturables. Elle concerne principalement les molécules dont le poids moléculaire dépasse 450 Da (Coordonné par Chatelut, 2018).

Les deux principales sources de variabilité de l'excrétion biliaire sont la composition de la bile et les transporteurs d'efflux. La bile est composée d'eau, d'électrolytes et de composés organiques tels que les sels biliaires et la bilirubine. Une modification de la quantité de sels biliaires ou de leur composition entraîne une modification de l'excrétion biliaire des médicaments (Zimmerman and Rotta, 2022). A titre d'exemple, Arvidsson & al. ont montré que l'excrétion biliaire de Ceftriaxone était fortement corrélée à la sécrétion d'acides biliaires (Figure 7) (Arvidsson *et al.*, 1988). Les transporteurs d'efflux ont également un rôle important dans la variabilité de l'excrétion biliaire, puisque comme déjà évoqué, ils peuvent être sujets à une inhibition enzymatique ou à un polymorphisme génétique.

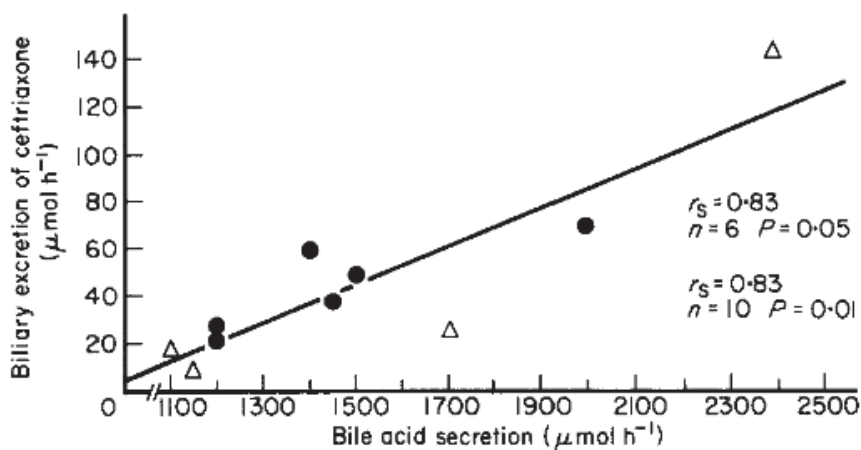


Figure 7 : Corrélation entre sécrétion d'acide biliaire et sécrétion biliaire de Ceftriaxone (Arvidsson *et al.*, 1988)

L'exposition a donc une multitude de raisons d'être variable entre deux individus. A cette variabilité, s'ajoute la variabilité due à une situation physiologique particulière, principalement l'âge, ou à une situation pathologique.

1.3. Situations physiopathologiques à l'origine de la variabilité pharmacocinétique

L'âge, et particulièrement les âges extrêmes, est à l'origine d'une importante variabilité pharmacocinétique. Au cours de l'enfance, le développement de l'enfant est à l'origine de modifications de toutes les phases pharmacocinétiques.

L'absorption est, en général, augmentée du fait d'une immaturité des transporteurs intestinaux. Par ailleurs, certaines études ont rapporté une acidité gastrique bien inférieure chez les enfants comparativement à celles des adultes (augmentation du pH gastrique). L'impact de l'acidité gastrique sur l'absorption semble toutefois limité puisque la majorité des principes actifs donnés aux enfants sont déjà solubilisés (Kearns *et al.*, 2003).

La distribution est modifiée du fait de la composition corporelle puisque la quantité d'eau par kilogramme chez les nouveau-nés et les jeunes enfants est proportionnellement plus importante que chez les adultes. Elle est également impactée par la perméabilité des membranes, puisqu'il a été mis en évidence une augmentation de l'expression et des fonctions de la Pgp chez les enfants et une diminution de l'imperméabilité des jonctions serrées facilitant la diffusion passive (Lam and Koren, 2014; Van Den Anker *et al.*, 2018).

Enfin, l'élimination des médicaments est également impactée du fait (i) de changement maturationnel au niveau hépatique au cours de l'enfance et (ii) d'une immaturité de la fonction rénale, qu'il s'agisse de la filtration glomérulaire ou de la sécrétion tubulaire (Figure 8).

La maturation des enzymes hépatiques est variable au cours du développement. Certaines enzymes sont présentes en quantité importante en anténatal puis disparaissent en post-natal, d'autres présentent une expression stable durant le développement et enfin certaines ont une faible expression en anténatal et se développent en post-natal (Hines, 2008).

La fonction rénale se développe de façon plus linéaire avec une augmentation régulière de la filtration glomérulaire pour atteindre des valeurs retrouvées chez l'adulte trois à cinq mois après la naissance et une sécrétion tubulaire mature six à douze mois après la naissance. La mise en place de la réabsorption tubulaire est la plus tardive avec une maturité atteinte vers l'âge de deux ans (Hayton, 2000; Kearns *et al.*, 2003; Fernandez *et al.*, 2011; Van Den Anker *et al.*, 2018).

Ces différences pharmacocinétiques en fonction de l'âge sont à l'origine d'une modification de la relation dose/exposition chez les enfants rendant difficile la prédictibilité de l'efficacité et des effets indésirables d'un médicament à partir de données observées chez l'adulte. L'ampleur et l'importance des interactions médicamenteuses sont également impactées par l'évolution physiologique de l'enfant et ses conséquences sur les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments.

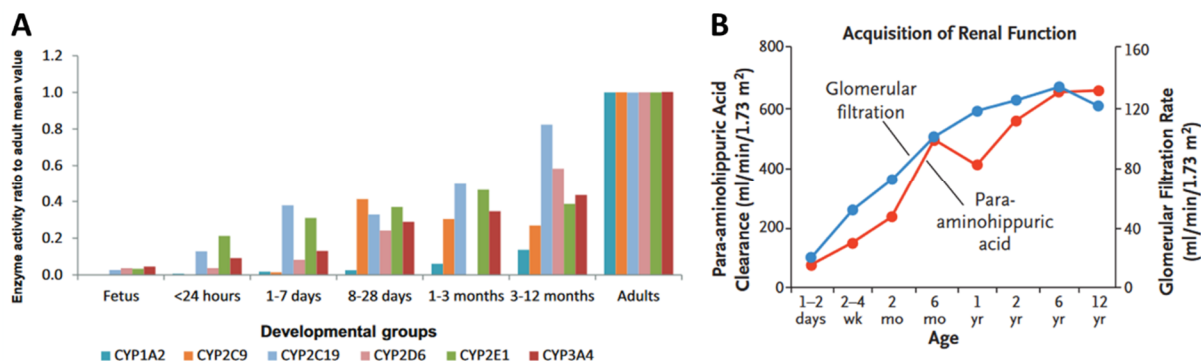


Figure 8 : Facteurs physiologiques influençant l'élimination des molécules en fonction de l'âge
 La figure A représente l'évolution du développement des principaux cytochromes au cours du temps et la figure B représente le développement de la fonction rénale en fonction de l'âge. L'acide para-aminohippurique permet de mesurer la sécrétion tubulaire rénale.
 (Adapté de Kearns et al., 2003; Lu and Rosenbaum, 2014)

Le sujet âgé présente également des modifications physiologiques de la pharmacocinétique des médicaments. L'étude des modifications physiologiques est plus complexe que chez les enfants puisque les sujets âgés présentent, le plus souvent, des comorbidités induisant des biais dans les études.

La modification de l'absorption semble limitée chez les sujets âgés. Certaines études ont montré que les sujets âgés présentent une diminution de l'acidité gastrique (augmentation du pH gastrique), une diminution de la motilité gastro-intestinale, une diminution du flux sanguin splanchnique et une diminution de la surface d'absorption intestinale. Au contraire, d'autres études n'ont pas confirmé ces résultats. En tout état de cause, pour les médicaments dont la solubilisation n'est pas impactée par les variations de pH gastrique, les effets cliniques de ces modifications semblent rarement être significatifs (Mangoni and Jackson, 2004).

Au même titre que les enfants, la distribution des principes actifs est impactée par la composition corporelle. En effet, les personnes âgées présentent une diminution de la masse maigre, et donc de l'eau corporelle totale, associée à une augmentation de la masse grasse (Ponti *et al.*, 2020). Les molécules lipophiles présentent donc une augmentation de leur volume de distribution tandis que les molécules hydrophiles présentent une diminution de leur volume de distribution.

Enfin, l'élimination est altérée chez les personnes âgées du fait d'une altération des fonctions hépatique et rénale.

Les personnes âgées présentent une diminution du débit sanguin hépatique se traduisant par une diminution de la clairance des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique. Ils présentent également une diminution de la taille du foie qui se traduirait par une diminution des capacités métaboliques hépatiques, principalement pour les enzymes de phase I. Les résultats de différentes études ayant évalué les capacités métaboliques hépatiques sont toutefois contradictoires (Castleden and George, 1979; Anantharaju, Feller and Chedid, 2002; Mangoni and Jackson, 2004; Shi and Klotz, 2011).

La fonction rénale est également altérée chez les personnes âgées du fait d'une diminution physiologique de la filtration glomérulaire, qui commence dès le début de l'âge adulte. La diminution de la filtration glomérulaire est approximativement de 1 ml/min.1.73 m² par an (Glasscock and Rule, 2016; Schmitt and Melk, 2017).

A ces changements pharmacocinétiques liés à une modification de l'état physiologique, s'ajoute une variabilité apportée par les comorbidités du patient et/ou à des interactions médicamenteuses. En France, 42.9% des patients âgés de plus de 65 ans sont polymédiqués (≥ 5 molécules) (Herr *et al.*, 2017).

A titre d'exemple, pour un médicament lipophile, un patient obèse présentera une augmentation de son volume de distribution associée à une augmentation possible de sa clairance d'élimination du fait (i) de l'augmentation de la taille des néphrons et (ii) de l'augmentation du débit de perfusion rénale (Hanley, Abernethy and Greenblatt, 2010; May, Schindler and Engeli, 2020).

En revanche, un patient de réanimation pris en charge pour un choc septique présentera une augmentation du volume de distribution du fait d'une dysfonction endothéliale. Cette dernière est associée à une diminution de perfusion des organes vitaux et donc une diminution de la clairance d'élimination des médicaments pouvant conduire à une surexposition. Au contraire, un patient septique de réanimation peut également présenter une augmentation de sa clairance d'élimination du fait d'une augmentation du débit sanguin cardiaque. Cette hyperclairance peut être à l'origine d'une inefficacité des traitements (Figure 9) (Power *et al.*, 1998; Roberts and Lipman, 2009; Varghese, Roberts and Lipman, 2010).

Chaque situation clinique est donc particulière et peut conduire à une exposition en médicament différente de celle attendue (i.e. différente de celle observée lors des études cliniques). Ainsi, pour des populations différentes de celles recrutées dans les essais cliniques usuellement menés de façon standardisée, les schémas posologiques doivent être individualisés. Pour ces populations souvent retrouvées en milieu hospitalier, l'outil utilisé est le suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

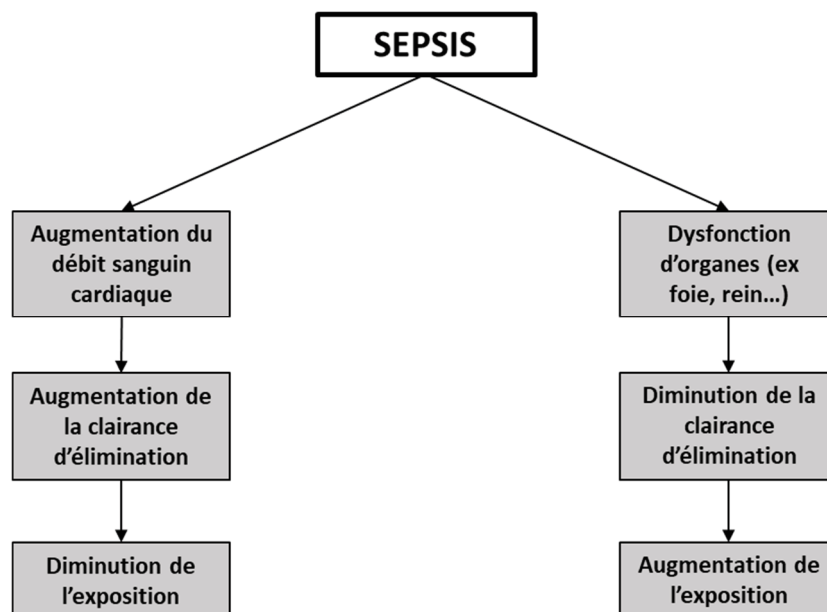


Figure 9 : Synthèse des variations d'expositions attendues chez le patient de réanimation (Adapté de Roberts and Lipman, 2009)

1.4. Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est une approche pluridisciplinaire permettant l'optimisation du schéma posologique grâce à la mesure d'un paramètre d'exposition (i.e. une ou plusieurs concentration(s) plasmatique(s)) et d'une interprétation pharmacocinétique. Les médicaments éligibles au STP sont les médicaments (i) dont l'index thérapeutique est étroit, (ii) dont la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) est bien documentée, et (iii) dont la variabilité inter-individuelle des profils pharmacocinétiques est importante alors que la variabilité intra-individuelle reste faible.

Les indices d'exposition permettent d'évaluer l'imprégnation en médicament d'un individu. Ils sont mesurés une fois l'état d'équilibre atteint (i.e. lorsque les profils cinétiques sont reproductibles d'une administration à l'autre). L'indice d'exposition de référence est l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC). Elle peut être calculée de différentes façons, la plus simple (i.e. approche non compartimentale) repose sur la méthode des trapèzes. Cette approche nécessite de répéter les prélèvements, ce qui est peu adapté à la pratique hospitalière. Or, si le nombre de prélèvements est insuffisant, cette approche ne peut pas être utilisée puisque l'estimation de l'AUC qui en résulte est imparfaite. Pour permettre l'individualisation des schémas posologiques en pratique hospitalière, des intervalles thérapeutiques sont proposés pour une concentration prélevée à un instant donné. Bien souvent, ces seuils concernent les concentrations résiduelles. Ils sont un reflet de l'exposition pour une certaine population de patients.

Il semble évident que, du fait de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques, conditionnée par l'état physiopathologique du patient, l'utilisation de seuils définis pour une population ne peut être le reflet de l'exposition chez tous les individus. A titre d'exemple, l'obésité induit des modifications des profils pharmacocinétiques de la Phénytoïne (Figure 10) (Hanley, Abernethy and Greenblatt, 2010). A ce jour, le STP de la Phénytoïne est réalisé par la mesure d'une concentration résiduelle. L'utilisation d'un seuil de concentration défini pour une population non obèse pourrait conduire à des ajustements erronés de la posologie.

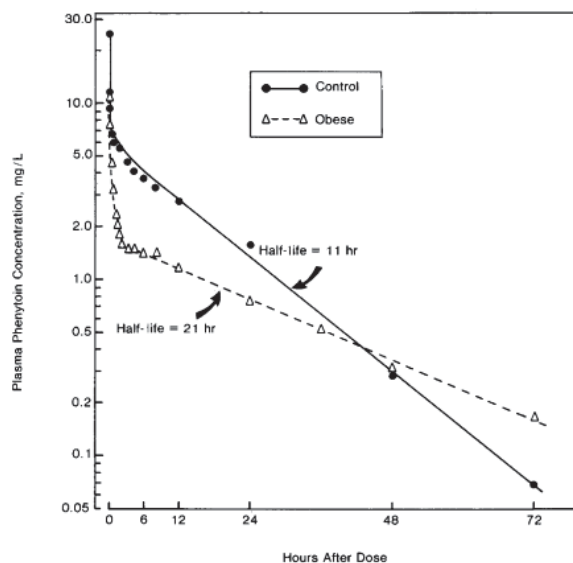


Figure 10 : Concentrations en Phénytoïne en fonction du temps chez deux patients, un patient obèse (197 kg) et un patient contrôle (73 kg)
(Hanley, Abernethy and Greenblatt, 2010)

Pour contourner ce problème, la première solution envisagée par les pharmacologues consiste à déterminer des valeurs seuils pour chaque population. Pour cela, des modèles mathématiques et statistiques, appelés modèle de pharmacocinétique de population (PKpop), décrivant la pharmacocinétique d'un médicament dans une population sont utilisés. De façon plus intéressante, ces modèles permettent également de déterminer le profil pharmacocinétique complet d'un médicament pour un patient donné, et ce, à partir d'un nombre limité de prélèvements. Ce STP, dénommé STP bayésien, permet d'estimer l'AUC, i.e. critère d'exposition de référence pour la plupart des médicaments.

2. PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION

La pharmacocinétique de population (PKpop) est apparue au début des années 1980 grâce aux travaux de Lewis Sheiner, médecin pharmacologue, et Stuart Beal, biostatisticien (Sheiner, Rosenberg and Melmon, 1972; Sheiner and Beal, 1980). Elle permet de décrire la pharmacocinétique d'un médicament dans une population par le biais d'un modèle mathématique et statistique. L'utilisation de modèles permet de décrire et comprendre la pharmacocinétique d'un médicament et de réaliser des simulations pour prédire des scénarios futurs. Ils sont utiles à toutes les étapes du cycle de vie du médicament puisqu'ils permettent d'améliorer le design des essais cliniques ou de proposer des recommandations de schémas thérapeutiques, à l'échelle populationnelle ou individuelle.

Le modèle qui décrit l'évolution des concentrations au cours du temps est un modèle non linéaire à effets mixtes (NLME). Il est non linéaire car la relation entre le temps et l'évolution des concentrations n'est pas linéaire et il est à effets mixtes car il est composé d'effets fixes et d'effets aléatoires. Les effets fixes composent le modèle de structure auxquels sont ajoutés les effets aléatoires qui traduisent les différentes sources de variabilité (variabilité inter-individuelle, variabilité intra-individuelle, variabilité résiduelle) (Urien, 2003; Bonate, 2006).

Un modèle de PKpop comprend deux composantes principales, le modèle de structure et le modèle statistique. Un modèle de covariables peut être inclus dans le modèle de structure.

2.1. Expression générale du modèle

Le système d'équations mathématiques qui décrit un modèle de pharmacocinétique de population paramétrique est :

$$\begin{cases} Y_i &= f(\varphi_i; t_i) + g(\varphi_i; b; t_i)\varepsilon_i \text{ où } \varepsilon_i \sim_{iid} \mathbb{N}(0,1) \\ \varphi_i &= h(\theta, \eta_i, z_i) \text{ où } \eta_i \sim_{iid} \mathbb{N}(0, \Omega) \text{ et } \eta_i \perp \varepsilon_i \end{cases} \quad \text{Équation 2}$$

Avec Y_i , le vecteur de concentrations mesurées sur l'individu i aux instants t_i ;

ε_i , le vecteur d'erreurs résiduelles de l'individu i aux instants t_i ;

f est la fonction décrivant le modèle de structure ;

g est la fonction décrivant le modèle d'erreur résiduelle ;

b est le vecteur des paramètres intervenant dans le modèle d'erreur résiduelle ;

h est la fonction décrivant le vecteur de paramètres pharmacocinétiques individuels de l'individu i , φ_i , en fonction du vecteur des effets fixes contenant les paramètres de population, θ , du vecteur des effets aléatoires dont la variance mesure la variabilité inter-individuelle, η_i , et de la matrice connue contenant les covariables de l'individu i , z_i ;

Ω est la matrice de variance-covariance entre les paramètres de η_i .

Cette écriture du modèle sera utilisée pour la suite de ce mémoire.

2.2. Modèle de structure

Le modèle structurel, ou modèle de base, est le modèle qui permet de décrire les données en l'absence de covariables. Seules des variables connues comme la dose ou le temps, et les paramètres de population sont pris en compte dans ce modèle.

En pharmacocinétique, un modèle compartimental est utilisé pour décrire l'évolution des concentrations en fonction du temps. Ce modèle est basé sur l'hypothèse que l'organisme peut être divisé en plusieurs compartiments, usuellement, le compartiment central, le compartiment périphérique proche et le compartiment périphérique profond (Figure 11). Si la distribution du médicament est homogène dans l'organisme alors la cinétique est monocompartimentale. Au contraire, l'utilisation de modèles bi et tri-compartimentaux permet de décrire la pharmacocinétique de médicament dont la distribution n'est pas homogène dans l'organisme. Il est important de souligner que ces compartiments n'ont aucune signification physiologique et/ou anatomique.

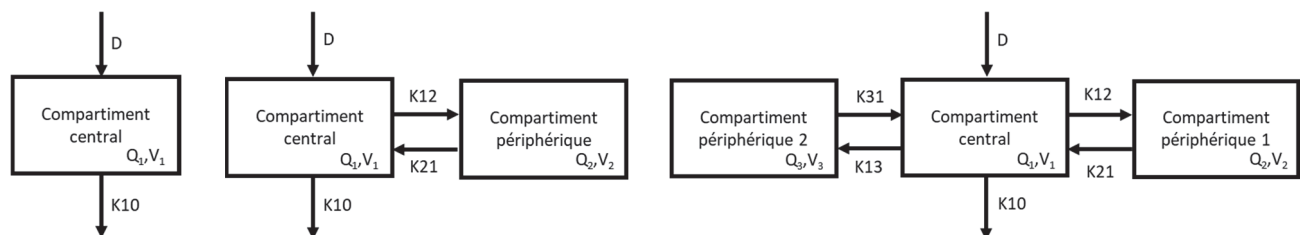


Figure 11 : Exemples de modèles structuraux à 1, 2 ou 3 compartiments suite à une administration IV
 Q représente la quantité de médicament présente dans le compartiment et V le volume de ce compartiment. K représente la constante de transfert depuis un compartiment vers un autre compartiment.
 Si l'administration est faite par voie extravasculaire, un compartiment de dépôt peut être ajouté à ces modèles.

L'évolution des concentrations en fonction du temps dans chaque compartiment est décrite par un système d'équations différentielles.

Ces équations différentielles peuvent être d'ordre 0 ou d'ordre 1. L'ordre 0 implique que la vitesse de transfert depuis un compartiment ne dépend pas de la quantité présente dans ce compartiment. Au contraire, l'ordre 1 implique que la vitesse de transfert de la molécule depuis un compartiment donné est dépendante de la quantité de médicament présente dans ce compartiment (Équation 3).

$$\frac{dQ_i}{dt} = kQ_i \quad \text{Équation 3}$$

Avec dQ_i/dt la vitesse de transfert de la quantité de médicament Q_i et k la constante de transfert.

Si l'on considère un système à n compartiments, $i = 1, \dots, n$, la vitesse de transfert du médicament présent dans le compartiment i , dénoté Q_i est décrite par l'équation :

$$\frac{dQ_i}{dt} = \sum_{j=0}^n (k_{ji}Q_j - k_{ij}Q_i) \quad \text{Équation 4}$$

Avec k_{ij} la constante de transfert du compartiment i vers le compartiment j et Q_j la quantité de médicament présente dans le compartiment j .

Les équations différentielles qui décrivent l'évolution des concentrations en fonction du temps sont souvent linéaires. Toutefois, certains médicaments présentent une évolution non linéaire des concentrations en fonction du temps. Dans ce cas, c'est souvent une relation de Michaelis-Menten qui décrit les échanges entre compartiments (Équation 5).

$$\frac{dQ_i}{dt} = \frac{-V_{max} * Q_i}{(K_m * V_i) + Q_i} \quad \text{Équation 5}$$

Avec V_{max} , la vitesse maximale d'élimination du médicament ;

K_m la constante de Michaelis Menten ;

V_i le volume du compartiment i .

L'avantage des systèmes d'équations linéaires est qu'ils sont faciles à résoudre de sorte à connaître les quantités de médicament dans chaque compartiment en fonction du temps (Figure 12). Au contraire, les équations non linéaires ne présentent pas toujours de solution analytique et une intégration numérique peut s'avérer nécessaire (Wakefield, Aarons and Racine-Poon, 1999).

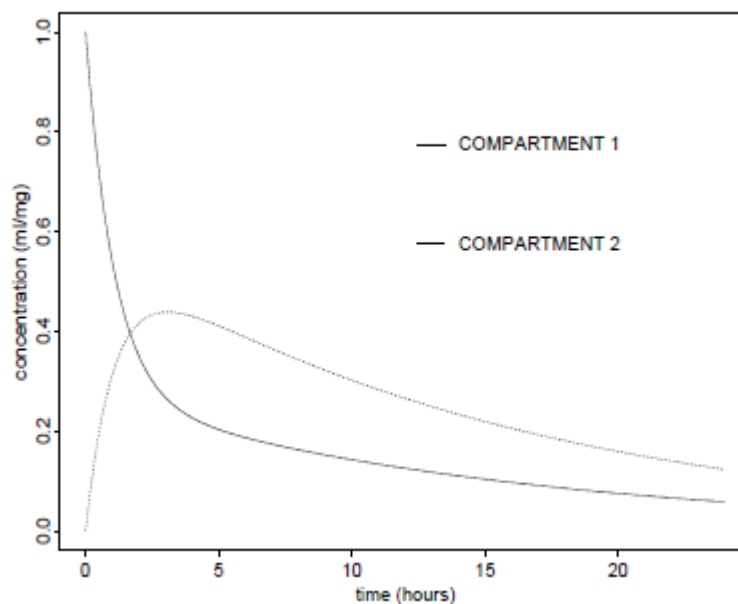


Figure 12 : Evolution des concentrations en médicaments dans deux compartiments en fonction du temps (Wakefield, Aarons and Racine-Poon, 1999)

La résolution des équations différentielles peut être réalisée par intégration. Si l'on considère le cas particulier d'un modèle monocompartmental avec administration bolus IV d'une dose D d'un médicament, l'évolution des quantités de médicament dans l'organisme est décrite par l'équation :

$$\frac{dQ}{dt} = -k_{10}Q \text{ Équation 6}$$

Avec dQ/dt la variation des quantités de médicament au cours du temps, k_{10} la constante de vitesse d'élimination et Q la quantité de médicament.

Par simple transformation, l'Équation 6 devient

$$\frac{dQ}{Q} = -k_{10}dt \text{ Équation 7}$$

Au moment de l'administration du médicament (temps =0), la dose administrée correspond à la quantité de médicament présente dans l'organisme. D'après ces conditions initiales, l'Équation 7 présente une unique solution obtenue par intégration :

$$\ln(Q_t) = -k_{10}t + \ln(D) \text{ Équation 8}$$

Avec D la dose de médicament administrée à t_0

Pour les modèles compartimentaux plus compliqués, les systèmes d'équations différentielles ne peuvent être résolus aussi facilement et il est alors possible, dans certains cas, d'utiliser la transformation de Laplace afin d'obtenir une expression algébrique de la solution. Par ailleurs, il est à noter que plus le nombre de compartiments du modèle est important, plus il est difficile d'en identifier tous les paramètres pharmacocinétiques. Ceci justifie le fait que les modèles pharmacocinétiques les plus complexes sont souvent développés lors des essais cliniques de phase 1 pour lesquelles les données de pharmacocinétique sont riches. En contrepartie, les sujets inclus dans les études cliniques de phase 1 présentent une certaine homogénéité ce qui limite l'étude de la variabilité pharmacocinétique. Cette variabilité est davantage étudiée avec l'avancée de la molécule dans son développement avec l'inclusion dans les essais cliniques d'individus plus hétérogènes, même si les données disponibles par individu sont moins nombreuses (Wakefield, Aarons and Racine-Poon, 1999).

2.3. Modèle statistique

Le modèle statistique, ou modèle stochastique, permet de décrire les effets aléatoires, i.e. caractériser les différentes sources de variabilité. La juste détermination du modèle statistique est importante. En effet, une sous-estimation des effets aléatoires conduit à biaiser les estimations des effets fixes tandis qu'une surestimation de ces effets conduit à des estimations imprécises des paramètres pharmacocinétiques (Bonate, 2011).

Dans un modèle de PKpop, les deux principales origines de la variabilité sont la variabilité inter-individuelle et la variabilité résiduelle. D'autres sources de variabilité peuvent être ajoutées au modèle, par exemple la variabilité inter-occasion.

2.3.1. Variabilité inter-individuelle

La variabilité inter-individuelle représente la variabilité non directement observée des paramètres pharmacocinétiques de différents individus. Elle peut être mesurée par des modèles paramétriques ou non paramétriques.

L'approche paramétrique fait l'hypothèse que les paramètres pharmacocinétiques au sein d'une population suivent une distribution appartenant à une famille de distributions définies par un nombre fini de paramètres. Elle permet une caractérisation complète de la distribution des paramètres pharmacocinétiques via les paramètres de la distribution. Par exemple, il est d'usage de supposer que le log des paramètres PK individuels (notés φ_i) sont gaussiens. La loi normale est définie par sa moyenne et sa variance. Si cette hypothèse sur la forme de la distribution est la plus raisonnable, elle peut parfois être trop restrictive. L'exemple le plus simple de distribution non formelle est la présence d'un polymorphisme génétique conduisant à différentes sous-populations. Comme la distribution des paramètres ne peut être vérifiée a priori (i.e. sur la base des données disponibles qui sont les concentrations), certains individus pourraient être très mal caractérisés avec les approches paramétriques (Savic, 2008; Goutelle *et al.*, 2022).

L'approche non paramétrique est l'extrême opposé de l'approche paramétrique puisqu'elle ne fait aucune hypothèse sur la forme de la distribution des paramètres pharmacocinétiques. Elle s'appuie sur la distribution observée des paramètres pharmacocinétiques au sein d'une population, le nombre de valeur de paramètres est donc égal au nombre d'individus. L'avantage de ce type d'approche est l'absence d'hypothèses restrictives imposées pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. En revanche, pour que ces estimations soient fiables, un grand nombre d'individus est requis. Par ailleurs, ces approches ne permettent pas l'évaluation de l'imprécision des estimations des distributions des paramètres de population (Savic, 2008).

Pour la suite de ce travail, nous avons fait le choix de ne traiter que des modèles paramétriques, puisqu'il s'agit des modèles les plus utilisés à ce jour.

Dans le cas d'une approche paramétrique, la distribution des paramètres pharmacocinétiques au sein d'une population peut être considérée comme gaussienne. Elle est décrite telle que :

$$\varphi_i = \theta + \eta_i \text{ avec } \eta_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega) \text{ Équation 9}$$

Avec φ_i le vecteur de paramètres pharmacocinétiques de l'individu i , θ le vecteur de paramètres de population, η_i le vecteur d'effets aléatoires de l'individu i et Ω la matrice de variance-covariance entre les composantes de η_i .

Le vecteur η_i représente la déviation des paramètres individuels autour de la valeur du paramètre de population. Si l'on considère un modèle cinétique comprenant deux paramètres cinétiques $p_1; p_2$, la matrice de variance-covariance est décrite telle que :

$$\Omega = \begin{bmatrix} \omega_{p_1}^2 & \omega_{p_1, p_2} \\ \omega_{p_1, p_2} & \omega_{p_2}^2 \end{bmatrix} \text{ Équation 10}$$

Avec $\omega_{p_1}^2$ la variance du paramètre 1 et ω_{p_1, p_2} la covariance des paramètres 1 et 2.

La matrice de variance-covariance représente la corrélation entre les différents paramètres pharmacocinétiques. Lorsque les effets aléatoires des différents paramètres ne sont pas

corrélés, alors la matrice de variance-covariance est une matrice diagonale, i.e. la covariance est nulle. Bien souvent, les effets aléatoires sont corrélés et la covariance doit être évaluée (Bonate, 2011). A ce propos, l'équipe de Holford & al. a montré que l'estimation d'un paramètre pharmacocinétique pouvait être faussée si la corrélation entre paramètres pharmacocinétiques n'était pas prise en compte (Holford, Gobburu and Mould, 2003).

Le coefficient de variation (CV) de chaque paramètre pharmacocinétique peut être calculé selon l'équation suivante :

$$CV (\%) = \frac{\sqrt{\omega^2}}{\theta} * 100 \quad \text{Équation 11}$$

La distribution normale des paramètres pharmacocinétiques implique une répartition égale de part et d'autre de leur moyenne. D'un point de vue physiologique, cette répartition symétrique paraît hautement improbable. Ainsi, afin d'éviter que les paramètres pharmacocinétiques puissent prendre des valeurs négatives, la loi de distribution la plus commune pour les paramètres pharmacocinétiques est une loi exponentielle, i.e. log-normale (Équation 12). Les effets aléatoires entrent alors dans l'expression des paramètres pharmacocinétiques de façon non linéaire.

$$\varphi_i = \theta \exp(\eta_i) \text{ avec } \eta_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega) \quad \text{Équation 12}$$

Avec φ_i le vecteur de paramètres pharmacocinétiques de l'individu i , θ le vecteur de paramètres de population, η_i le vecteur d'effets aléatoires de l'individu i et Ω la matrice de variance-covariance entre les composantes de η_i .

Dans ce cas, l'équation utilisée pour évaluer le CV de chaque paramètre pharmacocinétique est :

$$CV (\%) = \sqrt{\exp(\omega^2) - 1} * 100 \quad \text{Équation 13}$$

Lorsque les valeurs de variances sont faibles ($\omega^2 < 0.3$), le CV peut être approximé par ω (Mould and Upton, 2013).

Outre les lois normale et log-normale, les transformations logit sont couramment utilisées, notamment pour les paramètres dont les valeurs sont bornées (Petersson *et al.*, 2009). A titre d'exemple, le coefficient de biodisponibilité, compris entre 0 et 1, est souvent modélisé par une transformation logit. Pour mieux décrire les distributions complexes de paramètres, d'autres formes de distribution peuvent être envisagées, comme par exemple une distribution de Weibull ou une distribution Probit (Bonate, 2011).

Si les données disponibles ne sont pas suffisamment informatives, les effets aléatoires de tous les paramètres pharmacocinétiques ne peuvent pas toujours être estimés lors de la construction d'un modèle. Il doit alors être simplifié en traitant le(s) paramètre(s) concernés comme un/des effet(s) fixe(s).

2.3.2. Variabilité inter-occasion

La variabilité inter-occasion (IOV) décrit la variation, dans le temps, des paramètres pharmacocinétiques individuels. Elle représente la variabilité intra-individuelle. Dans le cadre de la construction d'un modèle de PKpop, cette variabilité peut être prise en compte à deux niveaux. Soit elle est incluse dans le modèle statistique comme une source de variabilité à part entière, soit elle est négligée et elle est alors automatiquement incluse dans la variabilité résiduelle (i.e. variabilité non expliquée par le modèle). Lors de la construction d'un modèle de pharmacocinétique de population, l'IOV doit être évaluée et incluse dans le modèle si nécessaire. En effet, Karlsson & Sheiner ont montré que l'absence d'IOV dans un modèle pouvait conduire à un biais dans l'estimation des valeurs des paramètres pharmacocinétiques ou de leur variabilité (Karlsson and Sheiner, 1993).

Une façon simple d'évaluer la présence ou l'absence d'IOV au sein d'une étude est de construire un modèle de PKpop supplémentaire où les données de chaque occasion sont considérées comme s'il s'agissait d'un sujet différent. La comparaison de la variabilité résiduelle des deux modèles permet d'évaluer l'IOV (Hossain *et al.*, 1997). Toutefois, cette méthode ne fonctionne que si les données pour construire le modèle sont riches.

L'IOV peut être incluse de différentes façons dans un modèle de PKpop. Si son origine est connue, ce qui est loin d'être toujours le cas, elle peut être incluse comme une covariable (par exemple, l'IOV induite par l'introduction d'un médicament à l'origine d'une interaction médicamenteuse).

Au contraire, si l'IOV ne peut être prédite, la variation des paramètres pharmacocinétiques individuels peut être décrite par (Karlsson and Sheiner, 1993) :

$$\begin{aligned}\varphi_i &= h(\theta, \eta_i) \\ \varphi_{ij} &= k(\varphi_i, \kappa_{ij})\end{aligned}\quad \text{Équation 14}$$

Avec θ la valeur du paramètre de population ;

η_i et κ_{ij} les effets aléatoires individuels indépendants et normalement distribués, respectivement de variance ω^2 et π^2 , η représente la variabilité inter-individuelle et κ la variabilité intra-individuelle entre deux occasions.

2.3.3. Variabilité résiduelle

La variabilité résiduelle représente la variabilité inexplicée après contrôle des autres sources de variabilité. L'objectif du modèle d'erreur résiduelle est de caractériser les différences entre les concentrations prédites par le modèle ($f(\varphi_i; t_i)$) et les concentrations observées (Y_i).

$$Y_i = f(\varphi_i; t_i) + \varepsilon, \text{ avec } \varepsilon \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{add}^2) \quad \text{Équation 15}$$

Avec ε , la variabilité résiduelle et σ_{add}^2 , la variance de la variabilité résiduelle.

La variabilité résiduelle peut avoir différentes origines, à savoir l'erreur analytique, la variabilité intra-individuelle, ou encore une mauvaise spécification du modèle.

Le modèle d'erreur résiduelle peut être décrit par différentes fonctions. Les modèles les plus utilisés sont le modèle additif (Équation 15), le modèle proportionnel (Équation 16) ou le modèle combiné (combinaison d'un modèle d'erreur additif et proportionnel, Équation 17).

$$Y_i = f(\varphi_i; t_i)(1 + \varepsilon), \text{ avec } \varepsilon \sim \mathbb{N}(0, \sigma_{prop}^2) \text{ Équation 16}$$

$$Y_i = f(\varphi_i; t_i)(1 + \varepsilon) + \varepsilon', \text{ avec } \varepsilon \sim \mathbb{N}(0, \sigma_{prop}^2) \text{ et } \varepsilon' \sim \mathbb{N}(0, \sigma_{add}^2) \text{ Équation 17}$$

Le modèle d'erreur additif est un modèle homoscédastique (i.e. supposant une variance de l'erreur constante quelle que soit la concentration). L'erreur additive représente généralement la limite de quantification de la méthode. Au contraire, le modèle d'erreur proportionnel est hétéroscédastique puisque la variance de l'erreur n'est pas constante (Figure 13).

Le choix du modèle d'erreur dépend de la qualité des données. Lorsque les données sont riches, les modèles combinés sont souvent utilisés. En effet, les modèles additifs ou proportionnels peuvent être à l'origine de sur- ou sous-estimation de la variabilité pour les concentrations extrêmes (Mould and Upton, 2013).

En général, une variabilité résiduelle inférieure à 20%-30% est considérée comme acceptable. Toutefois, la valeur seuil acceptable dépend de multiples aspects, tels que la variabilité de la méthode analytique utilisée pour mesurer les concentrations et/ou la variabilité inter-occasion.

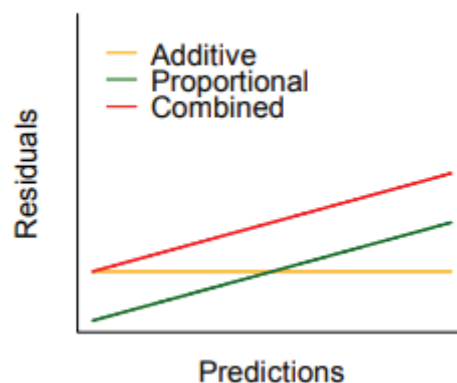


Figure 13 : Relation entre prédictions et résidus en fonction du modèle d'erreur choisi (Dosne et al., 2012)

2.4. Modèle de covariables

Une covariable est une variable spécifique d'un individu à l'origine d'une modification de la pharmacocinétique d'un médicament. Les covariables peuvent être des facteurs intrinsèques, par exemple l'âge, ou des facteurs extrinsèques, par exemple une interaction médicamenteuse. Elles peuvent prendre diverses formes, par exemple des facteurs démographiques, des données de laboratoire, des caractéristiques pathologiques... Elles sont classées en deux catégories : les covariables continues (i.e. covariables pouvant prendre une infinité de valeurs), et les covariables discrètes (i.e. covariables contenant un nombre défini de valeurs réelles) (Bonate, 2011).

Le modèle de covariables est inclus dans le modèle de pharmacocinétique de population en tant que sous-modèle du modèle de structure. Il permet d'affiner les connaissances pharmacocinétiques sur la molécule, de proposer des ajustements posologiques et d'aider dans le design d'essais cliniques ultérieurs. Le choix des covariables à inclure est fait en fonction des propriétés pharmacologiques du médicament, des connaissances déjà disponibles (par exemple sélection d'une covariable déjà sélectionnée dans des modèles publiés) et des relations identifiées entre estimations des paramètres pharmacocinétiques individuels et valeurs de covariables.

L'étude de covariables est centrale dans le processus de modélisation. Elle doit permettre de réduire la variabilité inexpliquée d'un paramètre pharmacocinétique (i.e. la variabilité inter-individuelle), d'améliorer les performances du modèle et/ou d'améliorer la compréhension du système étudié (Khandelwal *et al.*, 2011). A titre d'exemple, ne pas inclure une covariable à l'origine d'une modification de la distribution d'un paramètre PK peut conduire à une erreur de modélisation de la distribution du paramètre (Figure 14). Une fois le modèle construit, si la variabilité des paramètres PK est suffisamment basse, l'individualisation des posologies peut alors être décidée sur la seule base des valeurs de population.

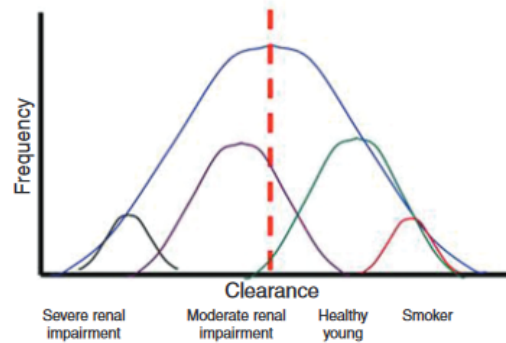


Figure 14 : Représentation de la distribution de la clairance d'élimination d'un médicament pour différentes sous-populations
La distribution globale de la clairance d'élimination ne permet pas de décrire les distributions des différentes sous-populations
(Mould and Upton, 2012)

D'un point de vue mathématique, le modèle de covariables est développé en incluant une covariable comme effet fixe dans l'équation qui décrit les paramètres pharmacocinétiques individuels.

Lorsque les covariables sont continues, les principales fonctions utilisées pour décrire la relation entre covariables et effets fixes sont la fonction linéaire et la fonction puissance (Bonate, 2011), respectivement décrites tel que :

$$\varphi_i = (\theta_\varphi + z_i \theta_{cov}^\varphi) \exp(\eta_i) \text{ avec } \eta_i \sim \mathbb{N}(0; \omega^2) \text{ Équation 18}$$

$$\varphi_i = \theta_\varphi * (z_i)^{\theta_{cov}^\varphi} \exp(\eta_i) \text{ avec } \eta_i \sim \mathbb{N}(0; \omega^2) \text{ Équation 19}$$

Avec φ_i , la valeur du paramètre pharmacocinétique de l'individu i ; θ_φ , la valeur du paramètre à effet fixe φ ; z_i , la valeur de covariable, θ_{cov}^φ , la valeur du paramètre décrivant la relation entre paramètre pharmacocinétique et covariable ; η_i , l'effet aléatoire de l'individu i .

En général, les modèles de covariables sont centrés (Équation 20) ou normalisés (Équation 21), soit sur la valeur moyenne de la covariable des patients inclus dans l'étude, soit sur une valeur de référence. Lorsque le modèle de covariables est normalisé sur une valeur de référence, θ_φ représente la valeur du paramètre pharmacocinétique pour le patient de référence.

$$\varphi_i = \theta_\varphi * (poids - 70)^{\theta_{cov}^\varphi} \exp(\eta_i) \text{ avec } \eta_i \sim \mathcal{N}(0; \omega^2) \text{ Équation 20}$$

$$\varphi_i = \theta_\varphi * \left(\frac{Poids}{70}\right)^{\theta_{cov}^\varphi} \exp(\eta_i) \text{ avec } \eta_i \sim \mathcal{N}(0; \omega^2) \text{ Équation 21}$$

Les covariables discrètes peuvent être séparées en deux classes, les covariables dichotomiques et les covariables polychotomiques.

La méthode la plus classique pour représenter les covariables dichotomiques est d'imposer une valeur de covariable à chaque sous-population. Généralement, la valeur de covariable est fixée à 1 pour la population de référence et à 0 pour l'autre population. Les fonctions les plus communes pour décrire les effets de covariables dichotomiques sont les fonctions linéaires, ou allométrique (Mould and Upton, 2013).

$$\varphi_i = \theta_\varphi (\theta_{cov}^\varphi)^{z_i} \exp(\eta_i) \text{ Équation 22}$$

$$\varphi_i = (\theta_\varphi + z_i \theta_{cov}^\varphi) \exp(\eta_i) \text{ Équation 23}$$

Avec $z_i = 1$ pour la population de référence et $z_i = 0$ pour l'autre population

Les covariables polychotomiques peuvent, quant à elles, être évaluées en utilisant un facteur différent pour chaque classe de covariable. Si l'on considère la covariable catégorielle $A = A_1, A_2, \dots, A_j$, comprenant j catégories dont la catégorie de référence, A_{ref} , le modèle de covariables peut s'écrire :

$$\begin{cases} \varphi_i = \theta_\varphi \exp(\eta_i) & \text{si } A_k = A_{ref} \\ \varphi_i = (\theta_\varphi + \theta_{cov_j}^\varphi) \exp(\eta_i) & \text{si } A_k \neq A_{ref} \end{cases}$$

Avec $\theta_{cov_j}^\varphi$ le coefficient de la catégorie j de la covariable et $\theta_{cov_j}^\varphi = 0$ pour la catégorie de référence, A_{ref} .

Une multitude d'autres fonctions peuvent être envisagées lors du développement d'un modèle de PKpop, que ce soit pour décrire l'effet de covariables discrètes ou continues.

3. CONSTRUCTION D'UN MODELE DE PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION

La construction d'un modèle de pharmacocinétique de population comprend trois grandes étapes. La première étape consiste à recueillir les données et les explorer, la deuxième étape à construire le modèle et la troisième étape à l'évaluer. Les étapes de construction et d'évaluation sont répétées de façon itérative de sorte à obtenir un modèle satisfaisant (Figure 15).

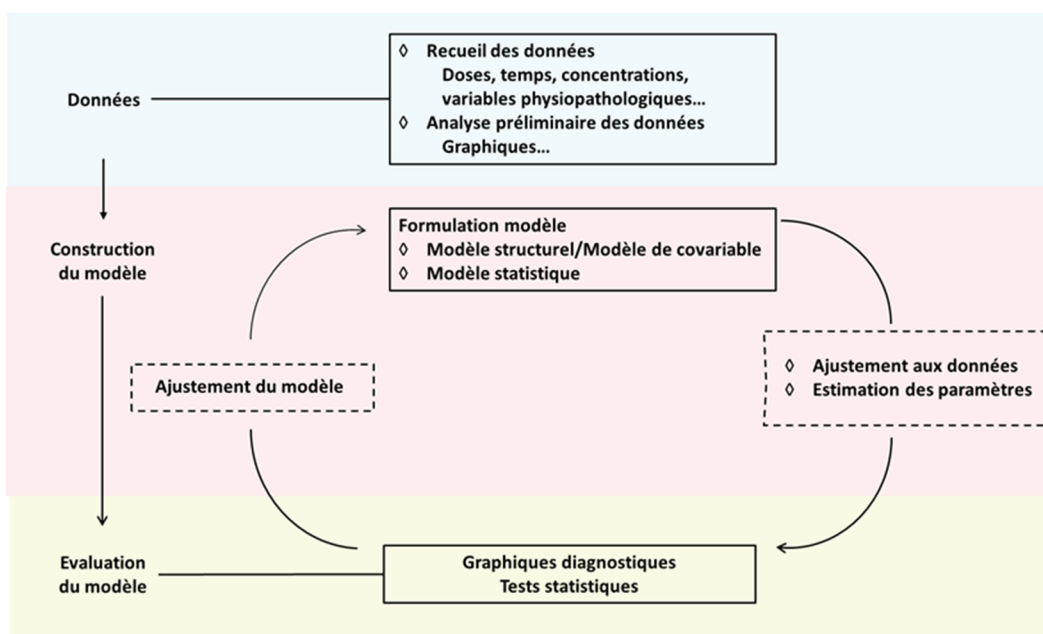


Figure 15 : Représentation schématique du processus suivi lors de la construction d'un modèle de PKpop

3.1. Données et bases de données

Lors du recueil des données, les données colligées sont les schémas de prise et de prélèvements sanguins ou urinaires ainsi que les données démographiques et pathologiques pouvant être à l'origine d'une modification du profil pharmacocinétique. Ces variables physiopathologiques sont utilisées pour construire le modèle de covariables. La génération de la base de données est une des étapes les plus critiques et les plus chronophages lors de la construction d'un modèle de pharmacocinétique de population (Mould and Upton, 2012). Outre l'évaluation du nombre de sujets à inclure, les deux principales sources d'interrogation sont la gestion des données inférieures à la limite basse de quantification (LOQ) et la prise en charge des données manquantes.

Le nombre de sujets requis pour construire un modèle de pharmacocinétique de population dépend de plusieurs facteurs. Les principaux facteurs à considérer sont (i) la pharmacocinétique de la molécule, représentée par le nombre et le type de paramètres à estimer ; (ii) le design de l'étude, principalement le nombre de prélèvements possibles et les temps de prélèvement associés ; et (iii) la méthode d'estimation des paramètres du modèle.

Selon les études cliniques considérées, le nombre de sujets à inclure est différent. En effet, les études de phase I incluent peu de sujets, mais ces sujets sont relativement homogènes et les données pharmacocinétiques sont riches. Au contraire, dans les études de phase II ou de phase III, les sujets inclus sont beaucoup plus nombreux et hétérogènes. Comme il ne s'agit, bien souvent, pas d'une étude dédiée à la pharmacocinétique, les profils pharmacocinétiques disponibles pour chaque sujet sont beaucoup plus disparates. Il reste possible de construire un modèle de PKpop en prenant en compte la globalité des concentrations, du moment que les temps de prélèvements sont variés. Cette approche est très intéressante pour analyser la pharmacocinétique dans des populations particulières pour lesquelles il est compliqué de répéter les prélèvements, comme par exemple la population pédiatrique (Yuh *et al.*, 1994).

A partir de données pharmacocinétiques antérieures (par exemple données d'une étude chez le volontaire sain) et du design de l'étude, il est possible, par le biais de simulations, d'évaluer la précision d'estimation des paramètres d'un modèle. Cette méthode dérive d'une méthode basée sur les intervalles de confiance proposée par Beal (Beal, 1989). Grâce à cette approche, Ogungbenro & al. ont montré que l'inclusion de 20 à 30 sujets permettait d'estimer précisément les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament caractérisé par un modèle monocompartimental, et une cinétique d'ordre 1 suite à une administration extravasculaire, et seulement 3 prélèvements sanguins par individu (Ogungbenro and Aarons, 2008).

Suite au recueil des concentrations, et avant toute étape de modélisation, l'analyse préliminaire des données doit être réalisée. Elle est faite à partir de statistiques récapitulatives ou de graphiques diagnostiques tels que la représentation des concentrations en fonction du temps (Figure 16). L'analyse graphique permet (i) le choix initial du modèle de structure, (ii) la vérification que les données sont dans les intervalles de concentrations attendus, et (iii) l'identification de données erronées et/ou manquantes.

Les données manquantes dépendent du type d'essai clinique (i.e. les études de phase III ou IV sont particulièrement sujettes à des bases de données incomplètes) mais également de leur durée. La gestion des données manquantes dépend de leur origine. A titre d'exemple, un temps de prélèvement manquant et une dose manquante pourraient être remplacés par leur valeur théorique. Au contraire, une concentration manquante ne peut pas être remplacée. Selon les cas et le niveau d'impact de la donnée erronée ou manquante, soit l'exclusion de toutes les données inhérentes au patient peut être envisagée soit une valeur théorique (e.g. valeur de référence) ou estimée peut être utilisée. A titre d'exemple, le remplacement d'une valeur de covariable manquante peut être fait soit par une valeur théorique moyenne, soit par l'attribution d'une valeur plausible définie grâce à la création d'un modèle conjoint de covariables au sein de l'étude (Irby *et al.*, 2021).

Les données erronées sont principalement liées à des erreurs d'enregistrement et/ou de collecte des données ou des problèmes analytiques. Par exemple, une mauvaise stabilité de l'analyte ou un prélèvement dans une perfusion faussent la concentration mesurée. La non compliance peut également être source de données erronées. L'identification de la cause de l'erreur permet d'améliorer la prise en charge de ces données erronées. Si l'erreur ne peut

être corrigée, les données erronées peuvent être supprimées suite à l'évaluation initiale du modèle. En revanche, le nombre total de données supprimées doit être renseigné et une justification de leur suppression, en termes d'impact sur le développement du modèle, doit être disponible (European Medicines Agency, 2007; U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2022).

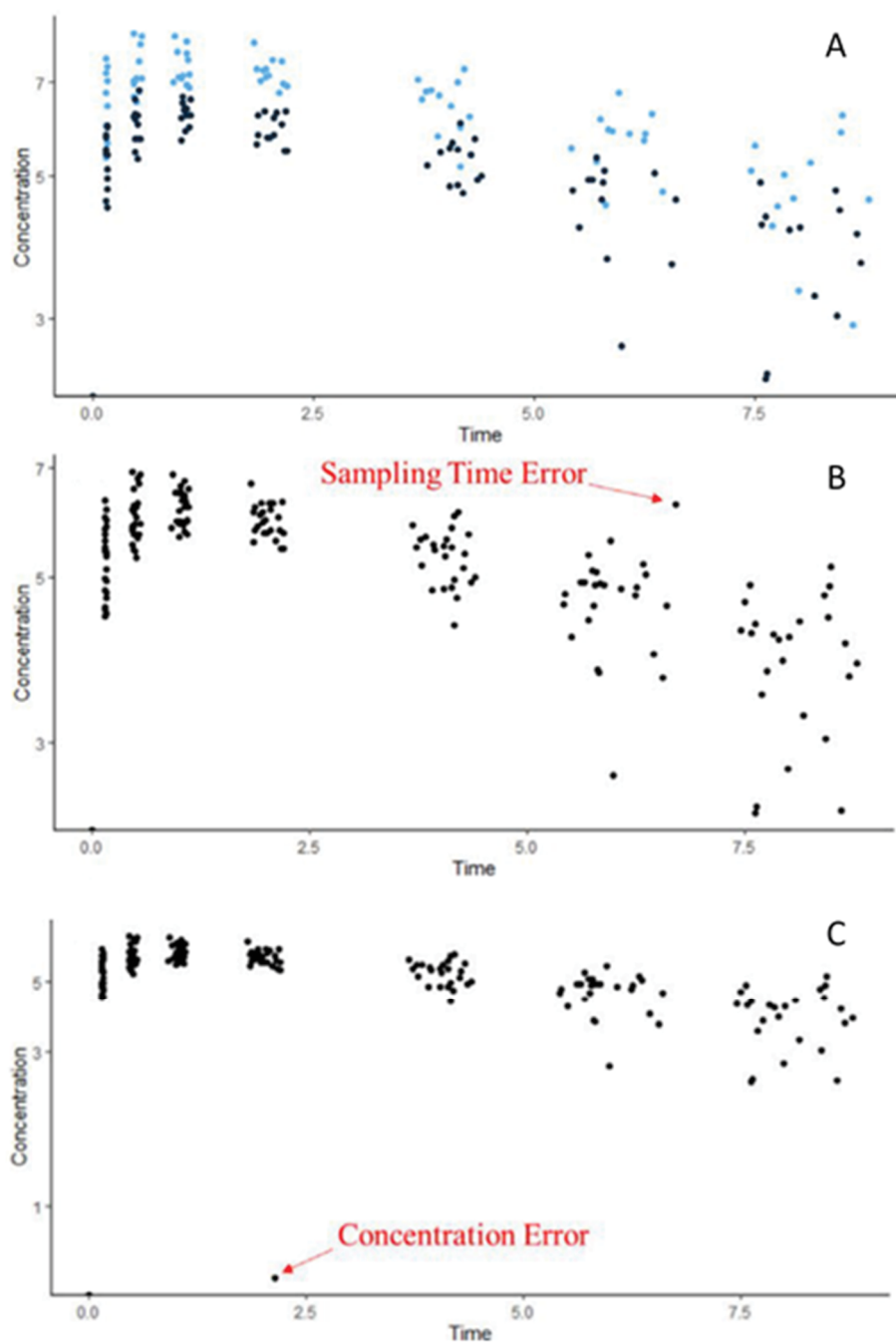


Figure 16 : Représentation graphique des concentrations en fonction du temps
 Le graphique A permet l'identification d'un biais dû à la technique analytique. Les concentrations représentées en bleu et en noir ont été mesurées par deux méthodes analytiques différentes au sein d'une même population (même valeurs de covariables)
 Le graphique B permet l'identification d'une erreur de temps d'échantillonnage et le graphique C permet l'identification d'une erreur de mesure au niveau d'une concentration
 (Adapté de Irby et al., 2021)

Un autre écueil rencontré est la présence de concentrations inférieures à la limite basse de quantification (LOQ). Ces concentrations peuvent être utilisées de différentes façons. Beal a comparé 7 méthodes possibles pour prendre en charge ces données (Beal, 2001). Par exemple, les concentrations inférieures à la LOQ peuvent être supprimées, remplacées par zéro ou encore remplacées par une valeur égale à la moitié de la LOQ (Équation 24). La méthode la plus utilisée à ce jour consiste à considérer les valeurs inférieures à la LOQ comme des observations censurées. Le choix des paramètres du modèle de PKpop est fait en prenant en compte ces concentrations par vérification que les concentrations prédites par le modèle sont bien inférieures à la LOQ. Cette méthode peut être largement appliquée, quel que soit le pourcentage de données inférieures à la LOQ, le modèle de structure et le design de l'étude (Irby *et al.*, 2021). Elle s'appuie sur l'hypothèse que le même modèle pharmacocinétique s'applique aux données inférieures à la LOQ.

$$\begin{cases} Y_i = f(\varphi_i; t_i) + g(\varphi_i; b; t_i)\varepsilon_i \mathbf{1}_{[f(\varphi_i; t_i) + g(\varphi_i; b; t_i)\varepsilon_i \geq LOQ]} \\ Y_i = \frac{LOQ}{2} \mathbf{1}_{[f(\varphi_i; t_i) + g(\varphi_i; b; t_i)\varepsilon_i < LOQ]} \end{cases} \quad \text{Équation 24}$$

Ici, si les concentrations sont supérieures ou égales à la LOQ, alors $\mathbf{1}_{[f(\varphi_i; t_i) + g(\varphi_i; b; t_i)\varepsilon_i \geq LOQ]} = 1$ et $\mathbf{1}_{[f(\varphi_i; t_i) + g(\varphi_i; b; t_i)\varepsilon_i < LOQ]} = 0$. Si les concentrations sont inférieures à la LOQ, alors $\mathbf{1}_{[f(\varphi_i; t_i) + g(\varphi_i; b; t_i)\varepsilon_i < LOQ]} = 1$ et $\mathbf{1}_{[f(\varphi_i; t_i) + g(\varphi_i; b; t_i)\varepsilon_i \geq LOQ]} = 0$.

Suite au recueil et à l'analyse préliminaire des données, les paramètres du modèle de PKpop peuvent être estimés. Historiquement, cette estimation était faite soit par une approche en deux étapes, soit par une approche regroupant toutes les données (« naive pooled data ») (Sheiner and Beal, 1981). Ces approches ne sont pas développées davantage dans ce travail puisque, à ce jour, l'estimation des paramètres des modèles NLME se fait principalement par estimation du maximum de vraisemblance, méthode proposée par Sheiner au début des années 80 (Sheiner, 1984).

3.2. Estimation des paramètres du modèle

3.2.1. Calcul du maximum de vraisemblance

La fonction de vraisemblance se définit comme la probabilité d'occurrence des données disponibles (i.e. les concentrations) en fonction des paramètres définis pour le modèle de PKpop. L'estimation du maximum de vraisemblance renvoie donc les valeurs des paramètres les plus probables pour observer le jeu de données disponibles. La vraisemblance est évaluée pour chaque individu par la probabilité jointe d'observer Y_i et η_i .

$$\mathcal{L}_i(\theta, \Omega, b | Y_i, \eta_i) = P(Y_i, \eta_i | \theta, \Omega, b) = P(Y_i | \theta, b, \eta_i) P(\eta_i | \theta, \Omega) \quad \text{Équation 25}$$

Avec \mathcal{L}_i la vraisemblance de l'individu i selon Y_i et η_i ,

$P(Y_i | \theta, b, \eta_i)$ est la densité de probabilité conditionnelle des données observées,

$P(\eta_i | \theta, \Omega)$ est la densité conditionnelle de η_i .

Comme η_i n'est pas observable, il est nécessaire de « moyenner » en η . Ainsi, la distribution marginale de Y peut être écrite :

$$P(Y_i|\theta, \Omega, b) = \int P(Y_i|\theta, b, \eta_i)P(\eta_i|\Omega)d\eta_i \quad \text{Équation 26}$$

Comme les vecteurs Y_i ont été obtenus sur des individus indépendants, la vraisemblance (i.e. vraisemblance de la population) est égale au produit de la vraisemblance de chaque individu.

$$\mathcal{L}(\theta, \Omega, b) = \prod_i P(Y_i|\theta, \Omega, b) \quad \text{Équation 27}$$

Pour des raisons de facilité de calcul, la fonction log vraisemblance est maximisée en PKpop de façon équivalente à la vraisemblance.

L'utilisation de la fonction de vraisemblance permet de prendre en compte les observations de tous les individus simultanément afin d'estimer les paramètres pharmacocinétiques moyens pour cette population ainsi que de quantifier les variabilités inter- et intra-individuelle. Son développement se base sur des hypothèses statistiques et mécanistiques. Par exemple, l'hypothèse est que $\eta \sim \mathcal{N}(0, \Omega)$ et $\varepsilon \sim \mathcal{N}(0, 1)$. Contrairement aux approches précédemment utilisées, cette fonction est tout-à-fait adaptée à l'étude de données hétérogènes, telles que des données de phase 3 recueillies chez un grand nombre d'individus avec des protocoles d'administrations variés (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2022).

L'Équation 26 ne peut être exprimée analytiquement puisque les variables aléatoires qui interviennent dans le modèle n'interviennent pas linéairement.

Différentes approches ont donc été proposées pour estimer le maximum de vraisemblance.

La première méthode d'approximation, appelée approximation de premier ordre (FO approximation) a été proposée par Sheiner & Beal au début des années 1980 (Sheiner and Beal, 1980, 1981, 1983). Elle consiste en une linéarisation du modèle structurel, effectuée grâce à une série de Taylor à l'ordre 1, au voisinage des valeurs de paramètres de population et une linéarisation du modèle d'erreur à l'ordre 0. Du fait de la linéarisation imposée, cette méthode ne peut pas être utilisée pour les modèles fortement non linéaires ou lorsque la variabilité inter-individuelle est importante (Bonate, 2011). Cette méthode a été améliorée par Lindstrom & Bates en 1990 avec la proposition d'une approximation de premier ordre conditionnelle (FOCE approximation). Avec cette approche, la linéarisation du modèle structurel n'est plus effectuée au voisinage des valeurs de paramètres de population mais au voisinage d'une prédiction d'effets aléatoires individuels (Lindstrom and Bates, 1990). Cette méthode peut présenter des problèmes de convergence du fait de difficultés numériques lors de l'optimisation de la vraisemblance linéarisée. En effet, ces méthodes linéarisent le modèle d'erreur à l'ordre 0 ce qui ne permet pas la convergence de l'estimateur pour les modèles hétéroscédastiques. Les modèles proposés peuvent donc se révéler instables (Chan 2011). Dans ce contexte, une dernière méthode, appelée méthode FOCE avec interaction (FOCEI approximation) a été proposée. Elle est également basée sur une linéarisation du modèle mais propose une linéarisation du modèle d'erreur au voisinage de la prédiction des effets aléatoires.

Pour éviter cette linéarisation, Lavielle & al. ont proposé, à la fin des années 2000, une méthode basée sur un algorithme d' « Expectation Maximisation », algorithme déjà utilisé dès la fin des années 70 pour d'autres applications (Dempster, Laird and Rubin, 1977; Savic and Lavielle, 2009). Cet algorithme fonctionne en 2 étapes. La première est une étape de simulation permettant de s'approcher du maximum de vraisemblance. Elle est suivie d'une étape d'approximation stochastique permettant d'estimer le maximum de vraisemblance.

Ces algorithmes sont les plus fréquemment utilisés mais d'autres algorithmes peuvent également être utilisés, (e.g NLME disponible dans le logiciel Phoenix etc...). Historiquement ces algorithmes n'étaient disponibles que dans des logiciels sous licence (NONMEM, MONOLIX, PHOENIX...). A ce jour, ces algorithmes sont disponibles en open source. A titre d'exemple, le package NLMIXR, disponible sur R, propose SAEM et FOCEI en libre accès avec des performances tout-à-fait comparables à celles des logiciels sous licence (Schoemaker *et al.*, 2019).

Après estimation des paramètres du modèle, les effets aléatoires individuels sont évalués par application du théorème de Bayes.

$$\hat{\eta}_i = \operatorname{argmax}_{\eta_i} (P(\eta_i/Y_i)) \quad \text{Équation 28}$$

Avec $\hat{\eta}_i$ l'estimation des effets aléatoires individuels de l'individu i

3.2.2. Calcul de la précision des estimations

Une fois les paramètres du modèle estimés, dénommés $\hat{\theta}, \hat{\Omega}, \hat{\mathbf{b}}$, l'erreur standard (SE) de chaque estimateur de paramètre est évaluée. Elle représente la confiance qui peut être mise dans ces estimations, une faible SE indiquant une bonne estimation des paramètres.

La SE peut être calculée grâce à plusieurs méthodes, majoritairement grâce à la détermination de la matrice d'information de Fischer (FIM) ou par des méthodes de Bootstrap non paramétrique.

La FIM permet de quantifier l'imprécision d'estimation des paramètres. En d'autres termes, elle permet d'évaluer la courbure de la fonction de vraisemblance du modèle. Plus la courbure de la fonction de vraisemblance est importante, plus l'information apportée par les observations est grande et plus la SE est petite (Figure 17). La FIM est une matrice carrée qui se calcule selon la formule :

$$I(\hat{\theta}) = -\frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \ln(P(Y|\hat{\theta}, \hat{\Omega}, \hat{\mathbf{b}})) \quad \text{Équation 29}$$

Avec $I(\hat{\theta})$ la matrice d'information de Fischer et $\frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \ln(P(Y|\hat{\theta}, \hat{\Omega}, \hat{\mathbf{b}}))$ la dérivée seconde en θ de la vraisemblance.

Comme pour la vraisemblance, la FIM ne présente pas toujours de solution analytique et une linéarisation ou une approximation peuvent être nécessaires pour la calculer.

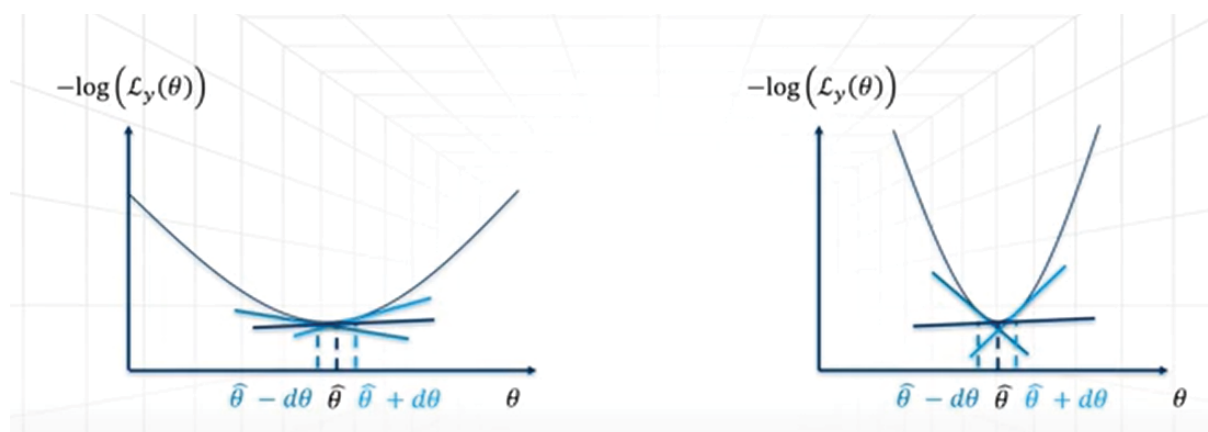


Figure 17 : Représentation schématique de la précision de l'estimation de θ selon la courbure de la fonction de vraisemblance

A gauche, la valeur de la fonction de vraisemblance varie peu autour de l'estimation de θ , la précision d'estimation de θ est donc faible. Au contraire, à droite, la valeur de la fonction de vraisemblance varie fortement autour de l'estimation de θ , garantissant une estimation correcte de θ (Monolix, <https://monolix.lixoft.com/tasks/standard-error-using-the-fisher-information-matrix/>)

La FIM fournit une estimation asymptotique de la variance de l'estimateur du maximum de vraisemblance.

Une autre méthode classiquement utilisée est le Bootstrap non paramétrique. Il s'agit d'une méthode d'échantillonnage avec remplacement qui permet de créer un nouveau jeu de données à partir du jeu de données initial. Les paramètres du modèle sont estimés à partir du nouveau jeu de données et ces étapes sont répétées de nombreuses fois. La SE est égale à l'écart type de la distribution des paramètres obtenus par Bootstrap. Tout comme les autres méthodes, le Bootstrap est une méthode asymptotique. Par conséquent, l'estimation de la variance du maximum de vraisemblance obtenue avec le Bootstrap est aussi approximative.

3.2.3. Construction du modèle de covariables

Le choix du modèle de covariables est central lors de la construction d'un modèle. En effet, il peut impacter à la fois le modèle de structure et le modèle statistique (Wade, Beal and Sambol, 1994; Gastonguay, 2011).

L'implémentation de chaque covariable dans un modèle doit répondre à plusieurs critères. Premièrement, le modèle de covariables doit fournir des résultats physiologiquement raisonnables. En effet, même les valeurs extrêmes de covariables doivent renvoyer des valeurs de paramètres physiologiquement plausibles. Deuxièmement, l'inclusion de la covariable doit permettre de faire diminuer significativement la variabilité inter-individuelle non expliquée du paramètre PK concerné. Pour finir, l'inclusion d'une covariable doit être statistiquement significative pour l'amélioration des performances du modèle, ce qui permet de respecter le principe de parcimonie. Le choix du modèle de covariables peut être divisé en deux grandes étapes : une étape de sélection des covariables à tester et une étape de construction du modèle de covariables.

L'étape de sélection permet de choisir quelles covariables seront testées parmi toutes les covariables possibles. Ces approches pourraient être dites de « screening ». L'approche la plus classique est la représentation graphique des estimations de paramètres pharmacocinétiques individuels en fonction des valeurs de covariables (Figure 18). L'avantage de ces outils graphiques est qu'ils permettent également de renseigner sur la relation qui lie covariable et paramètre PK (Maitre *et al.*, 1991). D'autres approches de screening ont été proposées par différentes équipes (Hastie and Tibshirani, 1986; Mandema, Verotta and Sheiner, 1992; Kowalski and Hutmacher, 2001; Hutmacher and Kowalski, 2015).

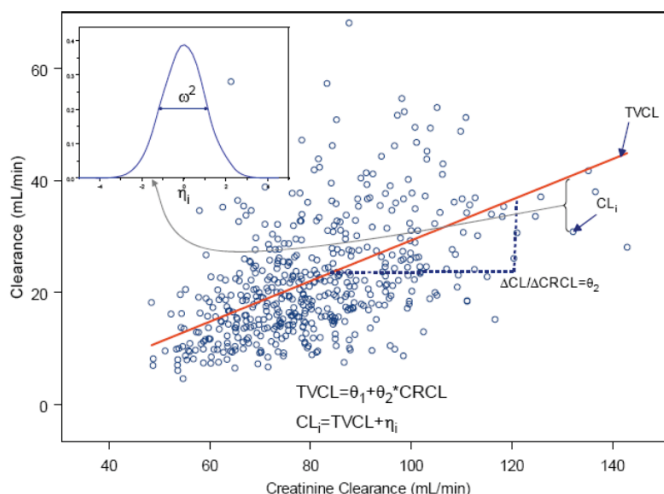


Figure 18 : Clairance d'élimination d'un médicament en fonction de la clairance de la créatinine (Gastonguay, 2011)

Une fois les covariables d'intérêt sélectionnées, la construction du modèle de covariables peut avoir lieu. L'approche la plus commune est la modélisation des covariables pas à pas (Stepwise Covariate Modelling) (Jonsson and Karlsson, 1998; Hutmacher and Kowalski, 2015). Cette approche permet de sélectionner les covariables sur les seules informations apportées par les données, et non en prenant en compte des informations connues a priori. Au contraire, d'autres méthodes permettent de prendre en compte soit uniquement les informations connues a priori (Gastonguay, 2004, 2011), soit à la fois les informations apportées par les données et les informations a priori (Chasseloup, Yngman and Karlsson, 2020).

Un problème majeur lors du choix du modèle de covariables est la prise en compte de corrélations entre covariables. En effet, Bonate a montré que la sélection de la covariable la moins prédictive parmi un jeu de covariables corrélées pouvait impacter les performances du modèle ainsi que l'interprétation des résultats (Bonate, 1999). Dans ce contexte Karlsson & al. ont proposé récemment une méthode dénommée « Full Random Effects Model » (FREM) dans laquelle les covariables sont modélisées comme des effets aléatoires. Grâce au calcul de la matrice de variance-covariance contenant à la fois les effets aléatoires des paramètres PK et les valeurs de covariables, cette méthode permet d'identifier l'impact de covariables sur les paramètres pharmacocinétiques ainsi que la corrélation entre deux covariables (Karlsson, 2012; Yngman *et al.*, 2022).

Il est important de souligner qu'une fois une covariable incluse dans le modèle, le coefficient de variation d'un paramètre pharmacocinétique ne correspond plus à la variabilité inter-individuelle mais seulement à la variabilité inter-individuelle inexpliquée par la covariable (Yngman *et al.*, 2022).

3.2.4. Comparaison de modèles

Les différents modèles construits doivent ensuite être comparés. L'objectif est de choisir un modèle suffisamment performant pour décrire les données mais sans sur-paramétrisation.

La comparaison de modèles peut s'effectuer de différentes façons, principalement par la réalisation de tests statistiques, la comparaison de critères d'informations (BIC ou Bayesian Information Criterion, AIC ou Akaike Information Criterion), l'analyse des estimations fournies par les modèles (diminution de la variabilité inter-individuelle, diminution de l'erreur standard) ou enfin pour l'intérêt clinique des modèles (sélection de covariables pertinentes cliniquement) (Dartois *et al.*, 2007).

Le test statistique le plus commun est le test du ratio des vraisemblances (likelihood ratio-test ou LRT). Ce test n'est pertinent que pour évaluer des modèles imbriqués, i.e. un des modèles est une simplification de l'autre. L'hypothèse nulle (H0) stipule que le modèle présentant le plus de paramètres n'est pas significativement différent de l'autre. L'hypothèse alternative (H1) stipule que les modèles sont significativement différents.

$$LRT = -2 \ln\left(\frac{\mathcal{L}_r}{\mathcal{L}_f}\right) \quad \text{Équation 30}$$

Avec \mathcal{L}_r l'évaluation de la vraisemblance du modèle réduit et \mathcal{L}_f l'évaluation de la vraisemblance du modèle alternatif (full model).

Généralement, la log vraisemblance est évaluée, le LRT est alors évalué à partir de l'équation :

$$LRT = 2(\mathcal{L}\mathcal{L}_f - \mathcal{L}\mathcal{L}_r) \quad \text{Équation 31}$$

Avec $\mathcal{L}\mathcal{L}_f$ la log-vraisemblance du modèle alternatif et $\mathcal{L}\mathcal{L}_r$ la log vraisemblance du modèle réduit.

Sous H0, ce ratio suit asymptotiquement une distribution du χ^2 . Son seuil de signification (valeur critique) est évalué selon le nombre de paramètres différents entre les deux modèles testés et le risque de première espèce choisi. Le risque de première espèce représente un seuil de probabilité en dessous duquel l'hypothèse nulle est rejetée (Figure 19). Si LRT est supérieur à la valeur critique renvoyée par la distribution du χ^2 alors la différence entre les deux modèles est statistiquement significative. Dans le cas contraire, le modèle le plus simple est conservé.

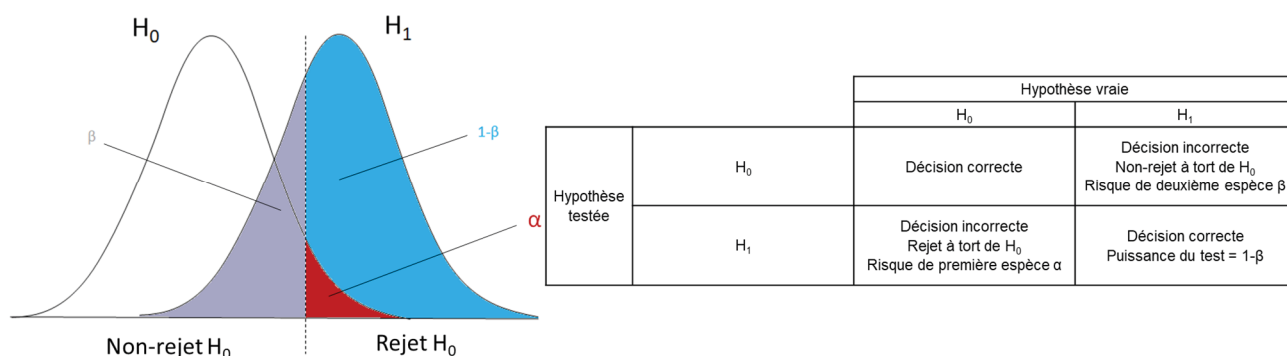


Figure 19 : Représentation des hypothèses testées, des risques de premières et deuxièmes espèces et de la puissance d'un test statistique

Lorsque les modèles ne sont pas imbriqués, le LRT ne peut être utilisé. Dans ce cas, la comparaison de modèle est faite grâce à des critères d'informations, calculés en prenant en compte le résultat obtenu lors du calcul de la log-vraisemblance et le nombre de paramètres inclus dans le modèle. A titre d'exemple, la formule permettant de calculer le BIC est :

$$BIC = -2\mathcal{L}\mathcal{L} + p \ln(n) \quad \text{Équation 32}$$

Avec $\mathcal{L}\mathcal{L}$ la log vraisemblance, p le nombre de paramètres inclus dans le modèle et n le nombre d'observations utilisées pour construire le modèle.

3.3. Évaluation d'un modèle de pharmacocinétique de population

Une fois le modèle construit, il est évalué de sorte à vérifier qu'il décrit les données de façon adéquate. Cette étape d'évaluation peut être externe ou interne. Dans le cadre d'une validation interne, le même jeu de données est utilisé pour la construction et l'évaluation du modèle. Au contraire, dans le cas où la validation est externe, le jeu de données utilisé pour valider le modèle est différent de celui utilisé pour la construction du modèle.

L'évaluation est imbriquée dans le processus de construction du modèle et elle est répétée à chaque fois que le modèle est modifié. Mais, elle peut également être faite à distance de la construction du modèle, principalement pour valider l'utilisation du modèle dans un autre contexte (par exemple, utilisation d'un modèle pour décrire la pharmacocinétique d'une population d'un autre hôpital voire même d'un autre pays).

Les différents outils utilisés à ce jour pour évaluer les modèles peuvent être séparés en deux catégories. La première catégorie comprend les outils basés sur l'estimation de paramètres pharmacocinétiques et la seconde catégorie ceux basés sur des comparaisons de distributions de concentrations.

3.3.1. Outils basés sur la prédiction de paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de chaque individu sont prédits étant donné son schéma posologique et ses covariables. Ces paramètres pharmacocinétiques prédits peuvent être soit des prédictions de population soit des prédictions individuelles. Dans les deux cas, ils permettent de prédire un profil pharmacocinétique attendu et donc les concentrations prédites par le modèle.

Les prédictions de population correspondent aux valeurs moyennes de concentrations fournies par le modèle. Du fait de la non-linéarité du modèle, ces valeurs moyennes ne peuvent être obtenues directement. Elles peuvent être approximées de différentes façons. La méthode la plus simple vise à fixer tous les effets aléatoires égaux à zéro (Équation 33). Le profil pharmacocinétique obtenu correspond à celui d'un individu typique étant donné son schéma posologique et ses covariables. Les prédictions de population peuvent être approximées selon d'autres méthodes de calcul, le choix de la méthode de calcul reposant sur l'algorithme utilisé pour construire le modèle (Hooker, Staats and Karlsson, 2007; Nguyen *et al.*, 2017).

$$PRED_i = f(h(\hat{\theta}, 0, z_i), t_i) \text{ Équation 33}$$

Avec $PRED_i$ le vecteur de concentrations prédites pour l'individu i

Les prédictions individuelles sont obtenues grâce au calcul des Empirical Bayes Estimates (EBE) (Équation 28), en fixant le modèle d'erreur résiduelle égal à zéro (Équation 34).

$$IPRED_i = f(h(\hat{\theta}, \hat{\eta}_i, z_i), t_i) \text{ Équation 34}$$

Avec $IPRED_i$ le vecteur de concentrations individuelles prédites pour l'individu i

Que les prédictions soient individuelles ou populationnelles, les mêmes indicateurs sont utilisés pour évaluer l'adéquation d'un modèle.

L'indicateur le plus simple est la représentation graphique des concentrations observées en fonction des concentrations prédites (Figure 20). Si le modèle est adéquat, la courbe de tendance qui décrit l'évolution des concentrations observées en fonction des concentrations prédites doit être confondue avec la droite d'identité. Ce type de graphique permet d'évaluer si le modèle présente une erreur de spécification au niveau du modèle de structure. En revanche, il ne permet pas d'évaluer le choix fait au niveau du modèle d'erreur (Nguyen *et al.*, 2017). Une autre façon d'analyser ce type de graphique est de définir un intervalle de prédiction grâce au modèle d'erreur résiduelle. L'intervalle de prédiction permet d'évaluer le pourcentage d'outliers, i.e. pourcentage de points en dehors de l'intervalle de prédiction défini.

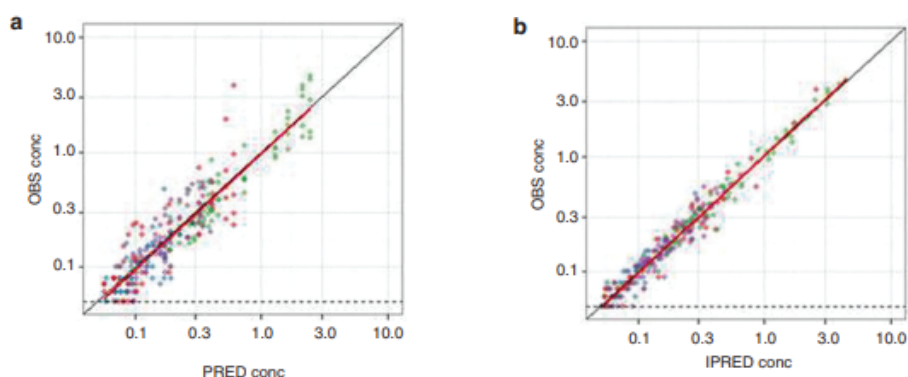


Figure 20 : Graphiques diagnostiques communs utilisés lors de l'évaluation d'un modèle (Mould and Upton, 2013)

Un autre outil largement utilisé est le calcul de résidus pondérés (Équation 35). Ils permettent de standardiser les résidus (i.e. la différence entre les observations et les prédictions) en utilisant la matrice de variance-covariance des observations ($Var(Y_i)$). Le calcul de cette dernière dépend de l'algorithme utilisé pour construire le modèle (Nguyen *et al.*, 2017).

$$WRES_i = \frac{Y_i - PRED_i}{\sqrt{Var(Y_i)}} \text{ Équation 35}$$

Avec $WRES_i$ les résidus pondérés de l'individu i

Les résidus pondérés peuvent également être calculés à partir des prédictions individuelles, IPRED.

Différentes représentations graphiques sont utilisées pour analyser les résidus pondérés (Figure 21). Si le modèle ne présente pas d'erreur de spécification, les résidus pondérés doivent être répartis aléatoirement autour d'un axe horizontal zéro.

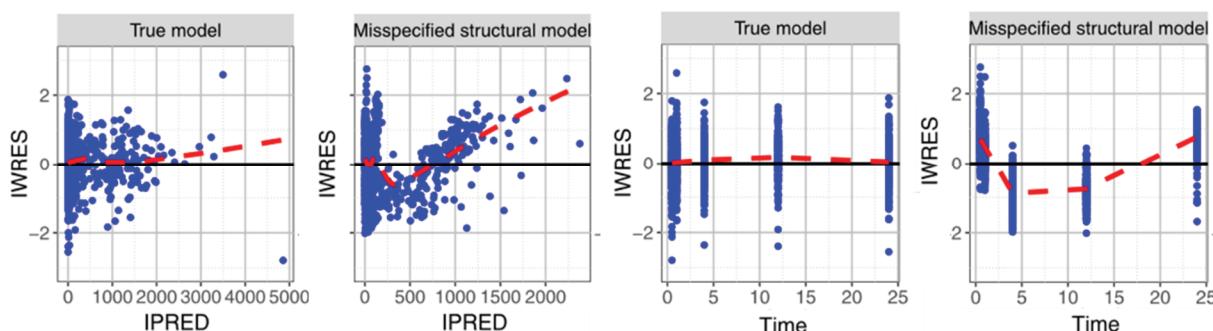


Figure 21 : Représentation des résidus pondérés individualisés en fonction des prédictions individuelles ou du temps

Le vrai modèle (i.e. pas d'erreur de spécification) présente une courbe de tendance horizontale et de valeur zéro. Au contraire, le deuxième modèle testé présente une courbe de tendance présentant un « effet banane » signe d'une erreur de spécification du modèle de structure.

(Nguyen *et al.*, 2017)

Les outils basés sur la prédiction de concentrations présentent plusieurs limites. Premièrement, toutes les prédictions fournies pour un même patient sont corrélées et ces corrélations ne sont pas prises en compte lors de l'analyse de graphiques diagnostiques. Ensuite, du fait de la distribution non connue des observations, ces outils ne permettent pas de rejeter un modèle sur la base d'un test statistique. Pour finir, lorsque les données individuelles utilisées pour construire le modèle sont pauvres (sparse data), un surajustement du modèle peut être observé. Dans ce cas, même un modèle mal-spécifié peut fournir une bonne cohérence entre données observées et prédites (phénomène de perfect fit responsable de shrinkage).

3.3.2. Méthodes basées sur des comparaisons de distributions

Le deuxième groupe d'outils comprend les méthodes basées sur des comparaisons de distributions. Ces méthodes dérivent des « Posterior Predictive Check » (PPC) proposées par Yano & al. en 2001 (Yano, Beal and Sheiner, 2001). Le principe des PPC est de comparer la distribution des données observées et la distribution de données simulées avec le modèle. Si le modèle est adéquat, alors les deux distributions doivent être similaires. Les principaux outils de ce groupe utilisés à ce jour sont les « Visual Predictive Check » (VPC) et les « Normalised Prediction Distribution Error » (NPDE) (Karlsson and Savic, 2007; Nguyen *et al.*, 2017).

Visual Predictive Check et dérivés

Les VPC sont une représentation sur le même graphique de la distribution des données observées et de la distribution des données simulées. En 2005, Holford & al. ont proposé de représenter la distribution des concentrations simulées à l'aide d'intervalles de prédiction (IP) en fonction d'une variable indépendante telle que le temps. Les concentrations observées ont été superposées aux IP pour visualiser l'ajustement du modèle (Figure 22) (Holford, 2005). A ce jour, les IP sont majoritairement représentés par leurs intervalles de confiance à 95%, obtenus grâce à des simulations. Les données observées, quant à elles, sont représentées par des percentiles de concentrations empiriques (i.e. percentiles calculés grâce aux données observées) (Figure 22). Les percentiles classiquement représentés sont les 10^{ème}, 50^{ème} et 90^{ème} percentiles ou les 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles.

Les VPC permettent de diagnostiquer des erreurs de spécification du modèle, qu'elles soient présentes sur les effets fixes ou les effets aléatoires. Lors de leur présentation, Holford a montré leur supériorité à diagnostiquer une erreur de spécification du modèle comparativement aux graphiques diagnostiques basés sur des prédictions de concentration (Holford, 2005).

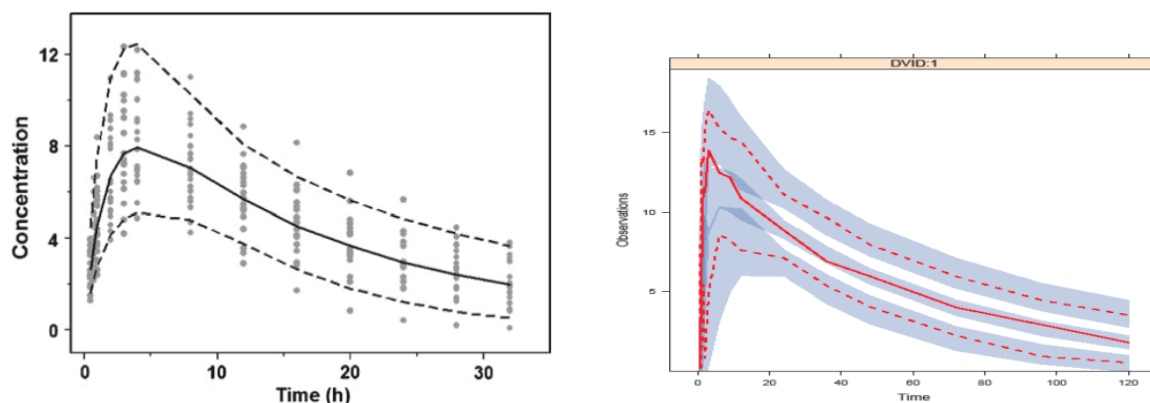


Figure 22 : Représentation des Visual Predictive Check telles qu'elles ont été proposées initialement (gauche) et telles qu'elles sont majoritairement utilisées aujourd'hui (droite)

Sur la figure de gauche, les concentrations observées (points) sont superposées aux intervalles de prédiction (lignes continue ou pointillées).

Sur la figure de droite, les zones grisées représentent l'intervalle de confiance à 95% de chaque intervalle de prédiction. Ils sont obtenus par simulations. Les lignes rouges représentent les percentiles des observations. (Karlsson and Holford, 2008; Post et al., 2008)

Une version numérique des VPC, intitulée Numeric Predictive Check (NPC), a été proposée par Wilkins & al. pour compléter les informations fournies par les VPC (Wilkins, Karlsson and Jonsson, 2006). Le principe des NPC est de mesurer combien de données observées sont inférieures ou supérieures à un IP prédéfini. Contrairement aux VPC pour lesquels seuls 3 IP sont représentés, de nombreux IP cibles sont évalués par les NPC, par exemple, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90% et 95%. Ils apportent donc une information plus complète que les VPC. De plus, ils ne nécessitent pas de stratification puisque chaque observation est comparée à sa propre distribution simulée (Nguyen *et al.*, 2017). En revanche, les NPC ne permettent plus la représentation graphique de l'évolution des concentrations en fonction du temps. Ils ne permettent donc plus de renseigner à quels temps le modèle présente une erreur de spécification.

Les avantages majeurs des VPC sont (i) leur représentation graphique (représentation de l'évolution des concentrations en fonction du temps) (ii) leur capacité à décrire la tendance centrale et la dispersion des données et (iii) l'intuitivité de leur interprétation (Arshad *et al.*, 2019).

En contrepartie, les VPC présentent plusieurs limites.

Premièrement, les données simulées et observées sont regroupées et analysées par intervalles de temps. Le choix inapproprié des intervalles de temps peut conduire à des erreurs d'interprétation des VPC. Pour pallier ce problème, Lavielle & al. ont proposé une stratégie automatisée de choix des intervalles de temps (Lavielle and Bleakley, 2011; Sonehag *et al.*, 2014).

Deuxièmement, l'analyse d'études dont le design est hétérogène (doses différentes, schémas d'administrations variables, inclusion de covariables différentes...) rend les VPC non informatives si elles sont réalisées sur le jeu de données complet. Une stratification des données permet de restaurer l'utilité des VPC. Néanmoins, elle se traduit par une perte de puissance des VPC (i.e. une diminution de la capacité des VPC à détecter une erreur de

spécification du modèle) (Nguyen *et al.*, 2017). Dans certains cas, une normalisation du jeu de données par la variable hétérogène peut être utilisée. A titre d'exemple, les observations obtenues suite à l'administration de différentes doses peuvent être normalisées par la dose. Ce type de normalisation n'est que rarement applicable (schémas d'administration différents, pharmacocinétique non linéaire...). Pour pallier ces problèmes, Bergstrand & al. ont proposé des outils dérivés des VPC intitulées les pcVPC (« prediction-corrected VPC »). Elles permettent la normalisation des prédictions par les valeurs typiques de population (Bergstrand, Hooker and Karlsson, 2009; Bergstrand *et al.*, 2011).

Enfin, les VPC ne sont pas toujours aptes à déterminer une erreur de spécification du modèle, soit parce que l'erreur est absorbée par d'autres composantes du modèle (par exemple la présence d'une variabilité inter-occasion peut être incluse dans le modèle d'erreur de la variabilité résiduelle) soit parce qu'elle contribue peu à la variabilité globale (par exemple une erreur du modèle de variabilité résiduelle peut être masquée par une large variabilité inter-individuelle) (Nguyen *et al.*, 2017).

Normalised Prediction Distribution Error

Les NPDE dérivent des « prediction discrepancies » (PD) proposées par Mentré et Escolano en 2006 (Mentré and Escolano, 2006). La PD d'une observation correspond au percentile de cette observation au sein de concentrations simulées par le modèle, i.e. elle correspond au nombre de fois où les concentrations simulées par le modèle sont inférieures à l'observation. En d'autres termes, si F_{ij} représente la fonction de répartition des données simulées pour l'observation Y_{ij} , composante j du vecteur Y_i observée au temps t_{ij} , la PD s'évalue telle que :

$$PD_{Y_{ij}} = F_{ij}(Y_{ij}) \quad \text{Équation 36}$$

La fonction de répartition F_{ij} est obtenue par le biais de simulations.

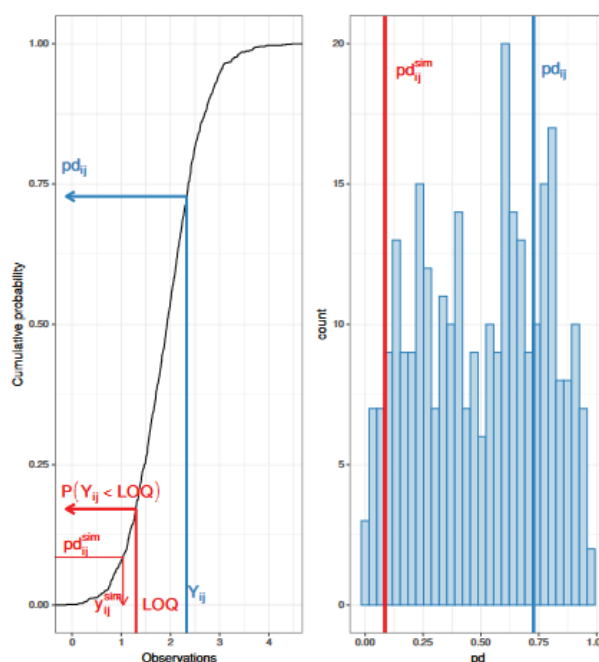


Figure 23 : Construction des prédictions discrepancies (Comets and Mentré, 2021)

Lorsque plusieurs observations sont disponibles pour un même patient, les PD qui en découlent sont corrélées. Afin de rendre indépendants ces PD et de permettre l'utilisation de tests statistiques, une version décorrélée des PD, dénommée « prediction discrepancies error » (PDE) a été proposée par Brendel & al. (Brendel *et al.*, 2006). Cette décorrélation n'est applicable que si les données observées et les données prédites suivent une distribution Gaussienne (Comets, Brendel and Mentré, 2010). Afin de faciliter leur interprétation, une version normalisée des PD et des PDE, respectivement les NPD et les NPDE, a été proposée par Comets & al. (Comets, Brendel and Mentré, 2010).

Par construction, si le modèle décrit correctement les données, les PD et PDE doivent suivre une distribution uniforme $U[0,1]$ et les NPD et NPDE une distribution gaussienne $N[0 ;1]$.

Outre les tests statistiques, différentes représentations graphiques des NPDE ou dérivés ont été proposées pour l'interprétation des résultats, y compris des représentations graphiques semblables à celles des VPC (Figure 24) (Comets, Nguyen and Mentré, 2013). Toutefois, la représentation graphique des PDE et des NPDE peut parfois être à l'origine d'erreur d'interprétation du fait de la décorrélation. Il peut alors être préférable de représenter graphiquement les NPD plutôt que les NPDE (Nguyen *et al.*, 2017).

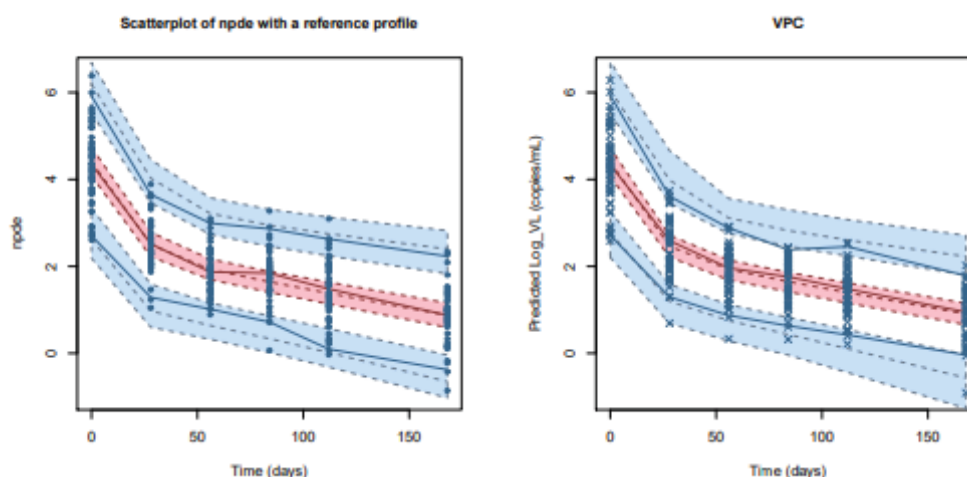


Figure 24 : Représentation graphique des NPDE en fonction du temps (gauche) et des VPC (droite)
 Le modèle utilisé pour ces représentations graphiques est un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique visant à évaluer la décroissance de la charge virale du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) suite à la mise en place d'un traitement antirétroviral.
 (Comets, Nguyen and Mentré, 2013)

L'avantage majeur des NPDE, comparativement aux VPC, est qu'ils sont utilisables quel que soit le design de l'étude. De fait, par construction, chaque observation est comparée à sa propre distribution. Il n'est donc pas nécessaire de stratifier ou de normaliser les données lorsque le design de l'étude est hétérogène.

La limite majeure des NPDE est que la décorrélation utilisée ne rend les concentrations indépendantes que lorsque les distributions des données observées et des données prédites sont Gaussiennes. Or, comme le modèle qui décrit l'évolution des concentrations au cours du temps est un modèle non linéaire, cette hypothèse ne peut être vraie pour tous les modèles.

4. PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION ET ADAPTATION DE SCHEMAS POSOLOGIQUES

L'approche de modélisation permet de synthétiser et d'expliquer des données. Elle permet également de répondre à des problématiques qui ne pourraient avoir de réponse sans passer par une expérimentation spécifique, par exemple l'adaptation de schémas posologiques dans une population particulière. A l'échelle populationnelle, la modélisation permet de choisir le schéma posologique le plus approprié pour une population donnée (i.e. le schéma posologique permettant à un maximum de patients d'atteindre une exposition cible). Cette étape de choix de schéma posologique se fait sans information a priori (i.e. sans mesure de concentrations) grâce à la réalisation de simulations. Le schéma posologique peut également être individualisé grâce à la mesure d'une ou deux concentrations chez le patient (Figure 25).

Le modèle de PKpop utilisé doit impérativement être le reflet de la réalité, sans quoi, les résultats fournis ne peuvent être qu'erronés. L'étape de vérification et d'évaluation du modèle est donc un prérequis indispensable à l'utilisation d'un modèle. Elle peut être faite selon les mêmes méthodes que celles utilisées pour évaluer un modèle lors de sa construction.

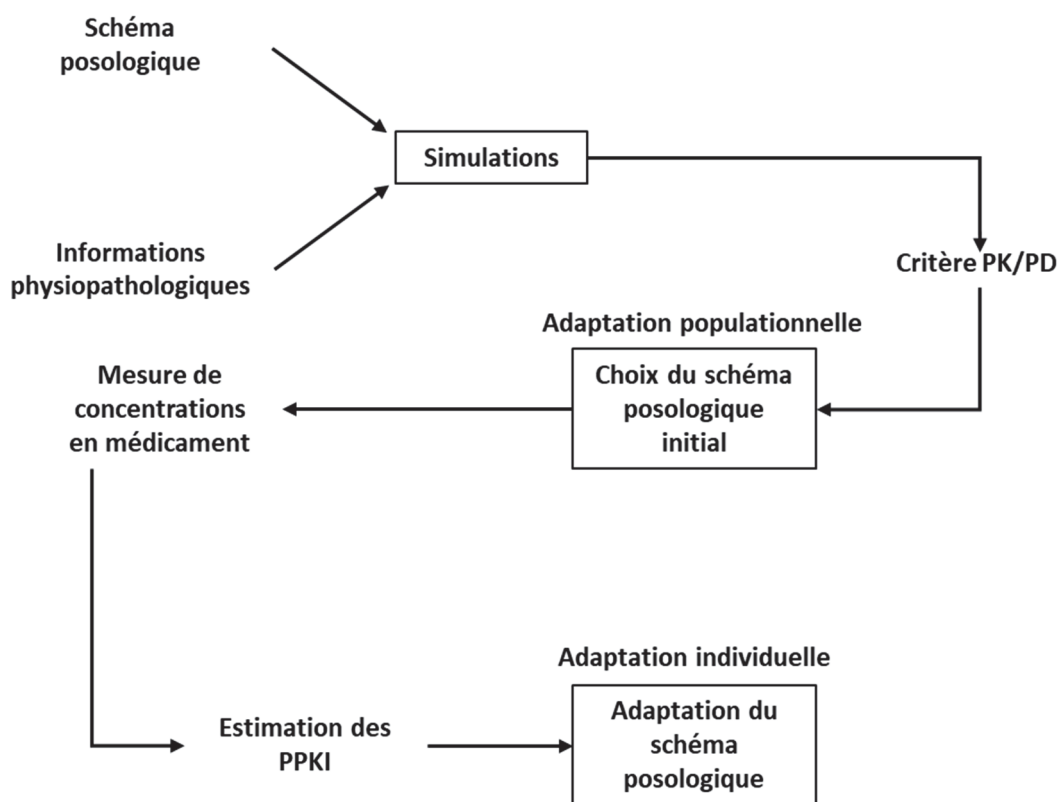


Figure 25 : Représentation schématique des différents niveaux d'adaptation de schémas posologiques
 PK/PD : pharmacocinétique/pharmacodynamique, PPKI : paramètres pharmacocinétiques individuels

4.1. Simulations

L'approche de modélisation permet, par le biais d'un modèle mathématique, de décrire et caractériser des données observées. Le modèle peut ensuite être utilisé pour générer des simulations (i.e. générer de nouvelles données), qui seront utilisées pour prédire un événement futur. Les simulations peuvent être réalisées avec les mêmes paramètres que ceux utilisés lors de la construction du modèle (mêmes doses, mêmes caractéristiques physiopathologiques pour les patients...). Elles permettent également l'extrapolation vers une autre situation. Par exemple, le modèle a été construit suite à l'administration d'une dose unique mais il est utilisé pour simuler de multiples doses.

Les simulations sont un outil largement utilisé dans l'industrie, lors du développement de nouvelles molécules, et en milieu hospitalier. Elles permettent notamment de déterminer les schémas posologiques les plus appropriés. Ces schémas varient en fonction des covariables incluses dans le modèle. Les simulations générées en pharmacocinétique de population sont des simulations stochastiques. Cela signifie qu'une composante aléatoire est incluse dans leur résultat permettant une représentation du profil pharmacocinétique moyen mais également de la variabilité attendue autour de ce profil.

4.1.1. Simulation de paramètres pharmacocinétiques individuels

Pour simuler des profils pharmacocinétiques, le modélisateur doit générer des paramètres pharmacocinétiques individuels (PPKI). La génération de PPKI se fait à partir de simulations de Monté-Carlo, simulations permettant de générer une séquence de nombres aléatoires, non répétés et indépendants. Ces nombres aléatoires sont générés à partir des fonctions de densité de probabilité données par le modèle pour chaque paramètre pharmacocinétique, qu'elles soient normales, log-normales ou de toute autre distribution particulière. Les logiciels utilisés pour générer des simulations doivent être testés au préalable pour s'assurer que les distributions générées sont conformes aux distributions attendues. A ce jour, de nombreux logiciels performants sont disponibles en accès libre pour générer des nombres aléatoires selon différentes distributions.

Si le modèle de pharmacocinétique de population utilisé est un modèle de la littérature, il est essentiel que la distribution de chaque paramètre du modèle soit décrite. En effet, les fonctions de densité peuvent avoir des formes très différentes (symétrique ou asymétrique, centrée autour de la moyenne ou biaisée...). Les différents critères qui décrivent les lois de probabilité sont des paramètres de localisation, d'échelle et de forme. Toutes les distributions ne sont pas décrites par ces trois critères. Les plus utilisées en PKpop, la loi log-normale et la loi normale, sont décrites par des critères de localisation et d'échelle. En revanche, une loi de Weibull, loi parfois utilisée pour décrire le modèle d'absorption du fait de sa flexibilité, est décrite par des critères d'échelle et de forme (Figure 26) (Piotrovskii, 1987; Karlsson and Savic, 2006).

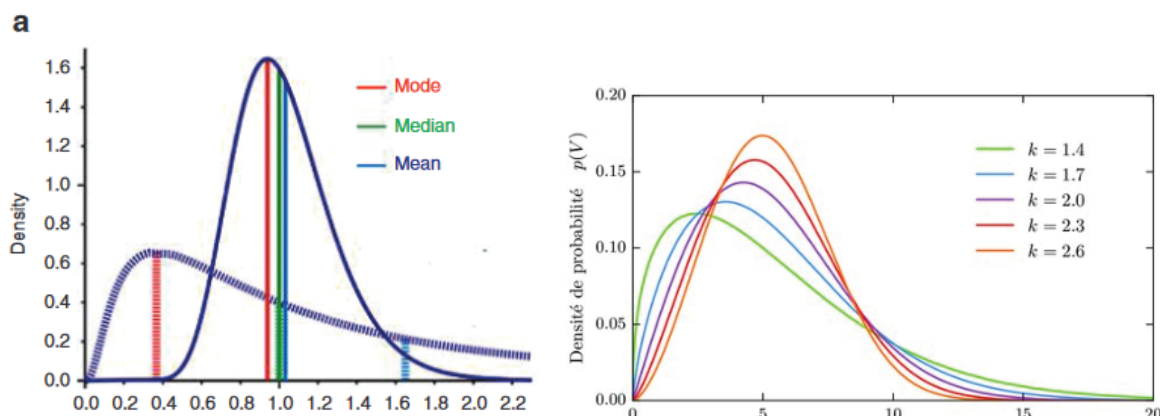


Figure 26 : Exemple de lois de distribution retrouvées en pharmacocinétique de population
 Pour une distribution normale (non représentée ici), la moyenne, la médiane et le mode sont les mêmes ce qui n'est pas le cas d'une loi log-normale (représentée ici à gauche). A droite, représentation de différentes distributions de Weibull. L'utilisation d'une loi de Weibull permet une plus grande flexibilité de la distribution que les lois normale ou log-normale
 (Mould and Upton, 2013, Jourdièr, 2015)

4.1.2. Simulation de covariables

La simulation de covariables est également nécessaire pour simuler des profils pharmacocinétiques. Elle est faite en fonction des caractéristiques des covariables, principalement leur caractère continu ou discret, de leur évolution dans le temps et, si plusieurs covariables doivent être simulées, de leur corrélation.

La simulation de covariables discrètes peut être réalisée par tirage aléatoire au sein d'une loi uniforme continue sur $[0 ; 1]$. A titre d'exemple, si l'on cherche à simuler des patients de sexe féminin et masculin, avec une répartition de 49 femmes pour 51 hommes, le sexe féminin sera attribué à tous les individus simulés dont le tirage au sein de la loi uniforme renvoie une valeur inférieure ou égale à 0.49.

En revanche, la simulation des covariables continues devrait être réalisée selon la loi de probabilité qui décrit le mieux leur distribution. Bien souvent, cette information n'est pas disponible et les simulations sont faites en considérant que la distribution des covariables est normale.

Les covariables peuvent être stationnaires au cours du temps (e.g. le sexe, la race, le statut pharmacogénétique...) ou évolutives (e.g. le poids, l'âge...). Les covariables évolutives peuvent l'être de façon aléatoire (par exemple le poids) ou de façon systématique (par exemple l'âge). La simulation des covariables doit être faite de sorte à correspondre au maximum à ce qui est observé dans la réalité. A titre d'exemple, le poids d'un individu simulé peut être fixé pour une étude simulée de courte durée alors qu'il sera variable pour une étude simulée de longue durée.

Pour finir, si plusieurs covariables doivent être modélisées, il est nécessaire de prendre en compte la corrélation entre différentes covariables. Dans certains cas, les simulations de covariables corrélées peuvent être réalisées grâce à des distributions conditionnelles, par exemple, le sexe est simulé puis, conditionnellement au sexe, le poids est simulé. Sinon, la distribution jointe de covariables peut être utilisée (Smania and Jonsson, 2021 ; Zwep, 2022).

Lorsque les simulations sont faites grâce à un modèle issu de la littérature, il est rare de disposer (i) du modèle de distribution des covariables et (ii) d'une étude de corrélation entre les différentes covariables incluses. En l'absence de ces données, les covariables sont souvent simulées selon une loi de distribution normale et, si cela est plausible d'un point de vue physiologique, en considérant qu'elles sont indépendantes.

4.1.3. Construction des profils pharmacocinétiques individuels

Les profils pharmacocinétiques simulés sont construits à partir (i) des simulations de PPKI et covariables ; (ii) de l'équation qui décrit l'évolution des concentrations au cours du temps et (iii) du schéma posologique testé (dose et rythme des administrations).

Pour simuler des études avec administrations multiples, et si la pharmacocinétique du médicament est stationnaire (i.e. les PPKI et valeurs de covariables sont stables au cours du temps), le principe de superposition peut être utilisé. Ce dernier a été proposé par Gibaldi & Perrier au début des années 1980 (Gibaldi and Perrier, 1982). Il stipule que chaque administration est un évènement indépendant et que la somme de tous ces évènements fournit la concentration globale en médicament. Ainsi, un profil pharmacocinétique avec de multiples administrations peut être prédit à partir du profil pharmacocinétique obtenu suite à une administration unique (Figure 27). L'utilisation de ce principe permet de considérablement diminuer le temps de calcul lors de la réalisation de simulations complexes.

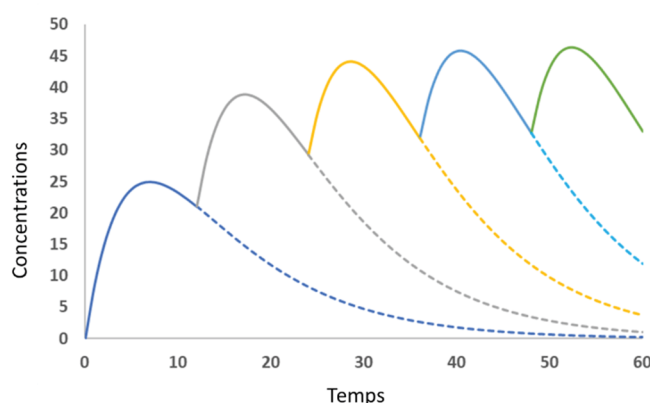


Figure 27 : Représentation schématique du principe de superposition

4.2. Adaptation populationnelle

Par le biais de simulations, le modèle de pharmacocinétique de population informe sur la relation entre dose et exposition au sein d'une population. En pratique industrielle, ces modèles vont permettre d'adapter les schémas posologiques entre chaque phase clinique et d'optimiser les schémas posologiques en vue de l'obtention de l'AMM. En pratique hospitalière, de nouveaux modèles de PKpop sont développés pour des populations différentes de celles ayant permis l'obtention de l'AMM, puis ils sont utilisés pour proposer des schémas posologiques adaptés. A titre d'exemple, ils peuvent être utilisés pour proposer des schémas posologiques adaptés aux enfants, aux patients obèses ou encore pour prendre en compte des interactions médicamenteuses (Smit *et al.*, 2021; Kawuma *et al.*, 2022). En pratique, si des covariables incluses ont une signification clinique, les simulations sont réalisées par intervalle de covariable afin de proposer un schéma posologique adaptée à une population déterminée. Chaque intervalle de covariable est choisi en fonction de sa pertinence clinique.

Le schéma posologique optimal est proposé pour qu'un maximum de patient atteigne une exposition cible. Pour appliquer ce type d'approche, il est donc nécessaire de disposer d'une cible pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD), i.e. que la relation exposition/effets soit établie. La cible pharmacodynamique (PD) varie en fonction de la pathologie traitée. A titre d'exemple, la cible PD peut être une mesure de l'EC50, concentration efficace médiane, ou de la sensibilité d'une souche infectieuse. Dans le domaine de l'infectiologie, les critères PD sont souvent bien établis, surtout pour le traitement d'infections bactériennes. En effet, l'évaluation de la sensibilité des bactéries à un traitement est réalisée de façon particulièrement facile dans les laboratoires de biologie médicale. Ceci présente l'avantage d'apporter une information individualisée pour le patient, ce qui reste malheureusement impossible pour quantité d'autres pathologies. L'exposition cible à atteindre chez le patient est ensuite déterminée en fonction de la cible PD traitée (Mouton *et al.*, 2005).

Si la cible PD n'est pas connue, l'adaptation des posologies au sein d'une population est faite de sorte à ce qu'un maximum de patient atteigne une exposition cible. Cette exposition cible correspond soit à une exposition évaluée au cours d'études *in vivo* (i.e. dans une espèce animale prédictive de l'homme) soit aux expositions observées lors des études cliniques qui ont conduit à la commercialisation du médicament. Sauf cas particuliers, l'utilisation de concentrations cibles est discutable. En effet, la concentration cible peut être choisie comme étant le reflet d'une exposition cible (i.e. AUC cible). Dans ce cas, comme déjà évoqué ci-dessus, il n'est pas garanti que l'application d'une même concentration cible à une autre population entraîne la même exposition et donc les mêmes résultats cliniques.

L'objectif de l'utilisation de simulations est de garantir qu'un maximum de patients d'une population soit correctement exposé en médicament. Toutefois, il est rarement possible de garantir que 100% des patients soient correctement exposés. Le seuil de patients correctement exposé doit donc être défini en fonction du nombre d'échecs acceptables. Usuellement, il varie entre 1 et 10% et dépend de la pathologie traitée mais également de la molécule utilisée. Si la molécule présente une marge thérapeutique large, un taux d'échec

faible sera exigé puisqu'il est possible d'augmenter les posologies sans augmentation importante de la toxicité de la molécule. Au contraire, si la molécule présente une marge thérapeutique étroite, une augmentation de la posologie à l'échelle d'une population pourrait se traduire par une augmentation importante de cas de surexposition. Dans ce cas, le seuil de patients correctement exposés peut être abaissé et une adaptation individualisée des posologies est alors requise.

Outre la bonne définition de la relation exposition/effets, le choix du modèle est une étape cruciale de cette approche. En effet, l'utilisation d'un modèle inapproprié peut conduire à des propositions de schémas posologiques erronés. Le modèle doit être représentatif de la population à traiter et fournir une estimation correcte de la variabilité attendue. L'estimation de la variabilité inter-individuelle peut être (i) sous-estimée si la population choisie pour construire le modèle est homogène ; (ii) surestimée si, au contraire, la population utilisée pour construire le modèle est très hétérogène et que des covariables n'ont pas été incluses. Plus la variabilité inter-individuelle d'un modèle est importante et moins le schéma posologique proposé sera précis. A titre d'exemple, Mouton & al. ont comparé l'efficacité attendue d'un traitement par Ceftazidime pour deux populations, des volontaires sains et des patients hospitalisés en soins intensifs. La variabilité attendue chez les patients de soins intensifs est telle qu'il n'est pas possible d'utiliser le modèle pour prédire l'efficacité du traitement ou proposer un schéma posologique adapté (Figure 28) (Mouton, Punt and Vinks, 2005). Le modèle doit donc être validé au sein de la population avant toute utilisation.

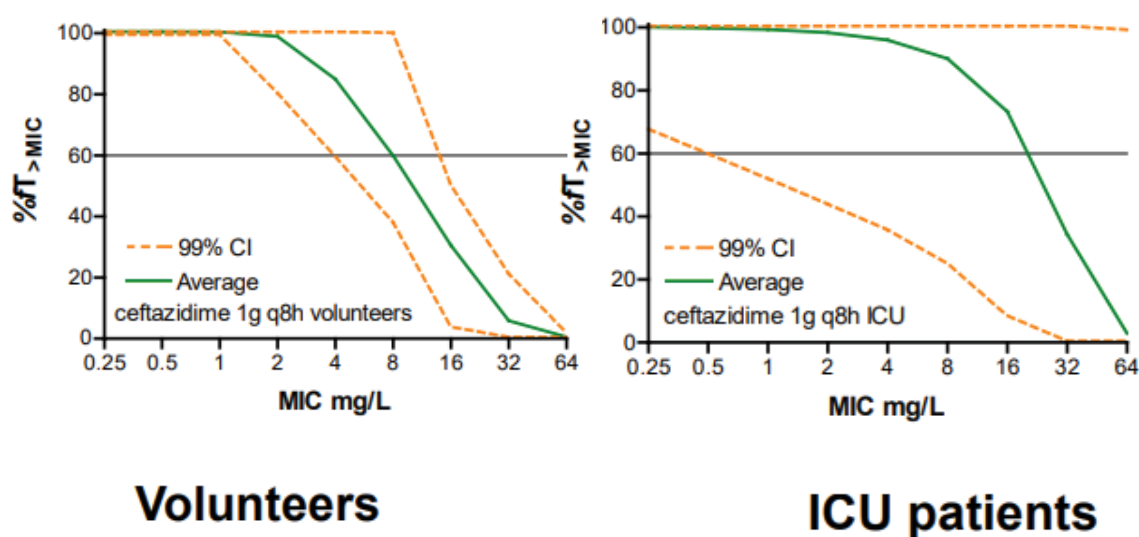


Figure 28 : Moyenne et intervalle de confiance à 99% du pourcentage de temps où la concentration libre de Ceftazidime est au-dessus de la CMI pour 2 populations différentes : des volontaires sains et des patients hospitalisés en soins intensifs.

Le critère PK/PD d'efficacité de la Ceftazidime est que la concentration libre soit supérieure à la CMI pendant au moins 60% du temps. D'après ce critère, les volontaires sains peuvent être traités par Ceftazidime pour des bactéries dont la CMI est inférieure ou égale à 4 mg/l tandis que la variabilité observée pour les patients de soins intensifs ne permet pas d'apporter de conclusion. (Mouton, Punt and Vinks, 2005)

Pour conclure, il est essentiel que le pharmacocinéticien ait un regard critique sur les schémas posologiques proposés, d'une part du fait du choix du modèle et d'autre part du fait de circonstances exceptionnelles rencontrées chez un patient et ne pouvant être prédites. Dans

ce cas, l'adaptation des posologies à l'échelle populationnelle est insuffisante et un STP est requis.

4.3. Adaptation individuelle

Les modèles de PKpop sont utilisés pour estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels (PPKI) des patients à partir d'un nombre limité de prélèvements. L'AUC est ensuite calculée à partir de l'estimation des PPKI. L'estimation des PPKI permet une adaptation plus fine du schéma posologique, puisqu'elle permet de moduler la dose mais également l'intervalle entre deux administrations.

Pour que l'estimation des PPKI soit la plus juste possible, il est nécessaire de maîtriser les instants de prélèvement, le choix du modèle de PKpop et le shrinkage individuel induit, par construction, par l'estimateur bayésien.

4.3.1. Estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels

L'estimation des PPKI a déjà été évoquée dans ce mémoire, notamment dans le cadre du choix du modèle de covariables ou de l'évaluation d'un modèle de PKpop.

Pour rentrer davantage dans le détail, les PPKI sont estimés par application du théorème de Bayes qui stipule que :

$$P(B|A) = \frac{P(A \cap B)}{P(A)} \quad \text{Équation 37}$$

Avec $P(B|A)$ la probabilité conditionnelle de B par rapport à A, $P(A \cap B)$ la probabilité conjointe de A et B et $P(A)$ la probabilité marginale de A.

Appliqué à la pharmacocinétique, le théorème de Bayes permet d'exprimer la probabilité d'observer un vecteur d'effets aléatoires des PPKI, η , à partir de concentrations observées Y_i (Équation 38).

$$P(\eta_i|Y_i) = \frac{P(Y_i \cap \eta_i)}{P(Y_i)} = \frac{P(Y_i|\eta_i)P(\eta_i)}{P(Y_i)} \quad \text{Équation 38}$$

Avec $P(\eta|Y_i)$ la probabilité d'observer le vecteur d'effet aléatoire η_i par rapport aux concentrations Y_i , et $P(Y_i|\eta)$ la vraisemblance.

L'estimation des PPKI, également appelée probabilité *a posteriori*, est donc proportionnelle au produit de la vraisemblance et de la probabilité marginale de η_i , également appelée probabilité *a priori*. Elle correspond à une estimation pénalisée du maximum de vraisemblance.

Après développement et simplification, l'Équation 38 peut s'écrire :

$$P(\eta_i|Y_i) \propto \sum_{j=1}^{n_i} \left[\frac{(Y_{ij} - f(t_{ij}, \eta_i))^2}{g(t_{ij}, \eta_i)^2} + \ln g^2(t_{ij}, \eta_i) \right] + \eta_i^t \Omega^{-1} \eta_i \quad \text{Équation 39}$$

Avec n_i le nombre de prélèvements de l'individu i , η^t la transposée du vecteur η et Ω^{-1} la matrice inverse de variance-covariance de η .

La minimisation de cette équation permet de calculer une probabilité appelée Maximum A Posteriori (MAP), ou Empirical Bayes Estimates (EBE), dénommée $\hat{\eta}_i$. Les EBE dépendent donc (i) des observations Y_i mesurées aux temps t_i et (ii) des paramètres du modèle de PKpop utilisé, qu'il s'agisse des effets fixes ou des effets aléatoires. En d'autres termes, le poids de la probabilité a priori dans le calcul des EBE dépend de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques. Plus la variabilité attendue autour des paramètres est importante et moins $P(\eta_i)$ aura d'importance. Le poids de la vraisemblance dépend du nombre de données disponibles et de la variabilité résiduelle du modèle. Plus le nombre d'observation est important et plus la vraisemblance aura d'importance dans l'estimation des EBE. Au contraire, plus la variabilité résiduelle est importante et moins la vraisemblance comptera pour le calcul des EBE.

Le calcul des EBE est donc intimement lié aux paramètres du modèle de PKpop. A titre d'exemple, Bonate a proposé une comparaison de l'estimation de PPKI selon différents modèles de PKpop. Le modèle de PKpop avec une variabilité résiduelle importante (CV=40%) ne permet pas l'estimation de la clairance d'un médicament à partir de seulement deux prélèvements (Figure 29) (Bonate, 2011).

Si l'on se place dans la situation extrême où aucune observation n'est disponible, l'EBE du patient est égal au maximum de la probabilité a priori soit aux paramètres de populations ($\eta_i = 0$). A l'opposé, lorsque le nombre d'observations est infini, le poids de la probabilité a priori dans le calcul des EBE sera limité comparativement à celui de la vraisemblance. Entre ces situations extrêmes, les deux termes impacteront l'estimation de l'EBE avec un poids propre à chaque situation (Sheiner *et al.*, 1979; Sheiner and Beal, 1982; Davidian and Giltinan, 1995).

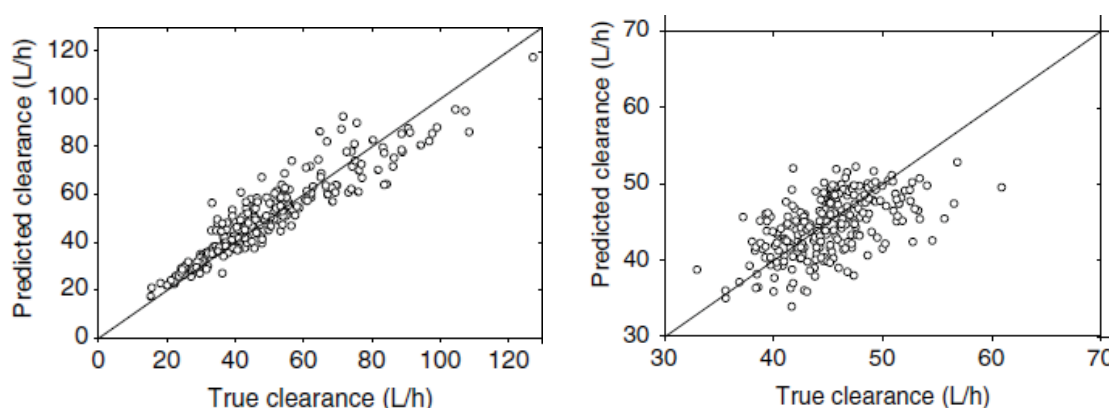


Figure 29 : Représentation de la clairance prédite en fonction de la vraie clairance
La clairance prédite a été obtenue pour 250 sujets à partir de 2 concentrations. Pour le modèle A (gauche), les coefficients de variation (CV) étaient de 40% et 10% pour, respectivement, la variabilité inter-individuelle et la variabilité résiduelle. Pour le modèle B (droite) ils étaient de 10% et 40%, respectivement, pour la variabilité inter-individuelle et la variabilité résiduelle.
(Bonate, 2011)

Les performances des EBE sont aujourd'hui bien démontrées. De nombreuses équipes ont montré que l'ajustement individualisé des posologies était meilleur lors de l'utilisation des EBE comparativement aux autres méthodes disponibles (i.e. utilisation d'un intervalle de concentrations préétabli, prédiction d'un paramètre à partir d'une relation prédéfinie entre concentration et paramètre ...) (Sheiner and Beal, 1982; Schumacher and Barr, 1994). A titre d'exemple, Fukudo & al. ont montré que l'adaptation des posologies par approche bayésienne permettait d'atteindre une exposition optimale en Tacrolimus chez 85% des patients 3 semaines après la greffe. Au contraire, seuls 59% des patients étaient correctement exposés dans le groupe contrôle (Fukudo *et al.*, 2009). A ce jour, de nombreux logiciels proposant des adaptations de posologie bayésienne ont été développés (Burgard *et al.*, 2018; Drennan *et al.*, 2018).

Bien que prometteurs, les EBE ne sont pas toujours performants. A titre d'exemple, Farkas & al. ont comparé des concentrations observées et des concentrations prédites de Voriconazole grâce aux EBE avec 3 modèles de PKpop différents. Pour ce médicament à marge thérapeutique étroite, les différences entre concentrations observées et prédites sont beaucoup trop importantes pour pouvoir proposer une individualisation du schéma posologique à partir des EBE (Figure 30) (Farkas *et al.*, 2016).

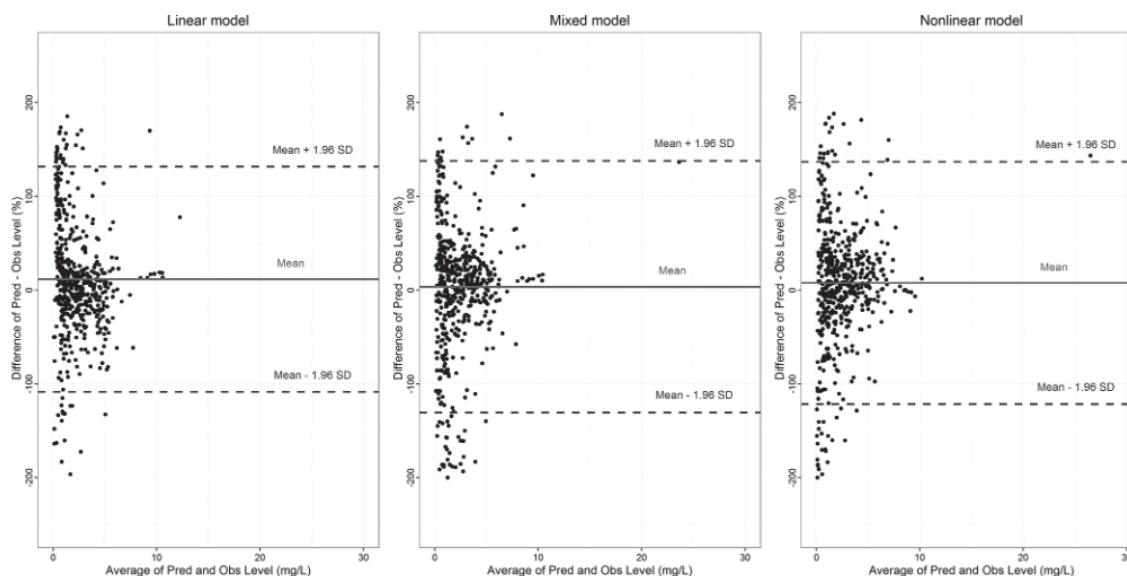


Figure 30 : Représentation de Bland-Altman de la différence entre concentrations observées et concentrations prédites en fonction de la moyenne entre concentrations observées et prédites pour 3 modèles différents (Farkas *et al.*, 2016)

La qualité des prédictions fournies par approche bayésienne dépend de plusieurs facteurs.

Le premier facteur est la qualité des informations cliniques fournies. L'équipe de Alihodzic & al. a montré qu'une imprécision de 5 minutes dans le recueil des temps (temps de prélèvement ou d'administration) pouvait déjà être à l'origine d'un biais ou d'une imprécision significative. (Alihodzic *et al.*, 2020).

Le second facteur est lié au nombre d'observations disponibles et à la quantité d'information apportée par chaque observation. A titre d'exemple, Barras & al. ont comparé la différence entre AUC mesurée par méthode des trapèzes et par estimation bayésienne lorsque 1 ou 2 échantillons sont disponibles. L'ajout d'un deuxième prélèvement permet d'améliorer significativement les résultats (Figure 31). De façon plus théorique, Mould & al. ont représenté schématiquement l'impact du nombre de prélèvements sur la probabilité a posteriori. A travers

cet exemple, il est possible d'observer graphiquement l'attrait du PPKI vers la valeur du paramètre pharmacocinétique de population lorsque le nombre d'observations diminue (Figure 32) (Mould, Upton and Wojciechowski, 2014). Ce phénomène est responsable du shrinkage individuel.

Enfin, le dernier facteur est lié à la qualité du modèle utilisé. En effet, si le modèle utilisé pour calculer les EBE n'est pas valide, les EBE ne pourront être un bon reflet de la réalité. Pour illustrer ce propos, l'équipe de Broeker & al. a montré les différents profils pharmacocinétiques de population ($\eta = 0; \varepsilon = 0$) de la Vancomycine obtenus à partir de 12 modèles monocompartimentaux et 19 modèles bicompartimentaux (Figure 33). La variabilité de ces profils illustre la nécessité d'utiliser un modèle adapté au patient pour calculer ses EBE.

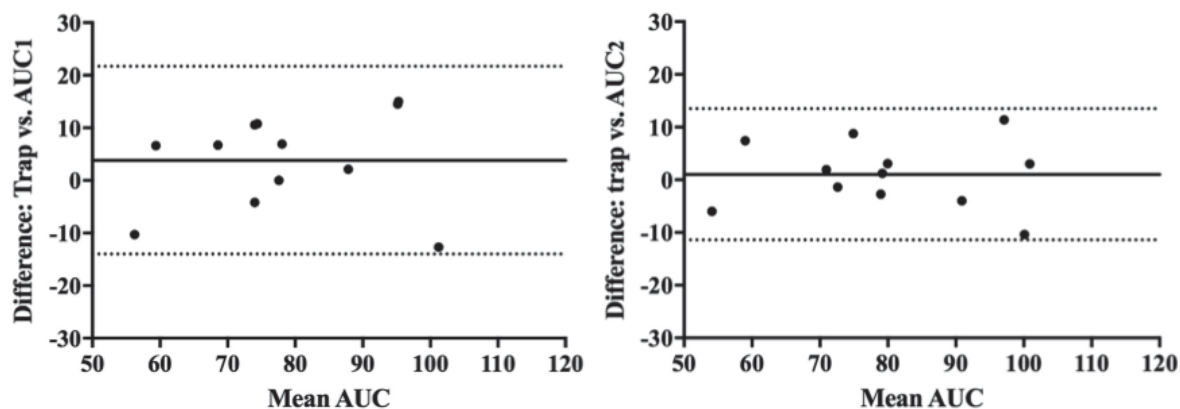


Figure 31 : Graphiques de Bland-Altman représentant la différence entre les AUC mesurées par la méthode des trapèzes et les AUC calculées grâce à une estimation bayésienne avec 1 ou 2 prélèvements, respectivement à gauche et à droite.
(Barras et al., 2016)

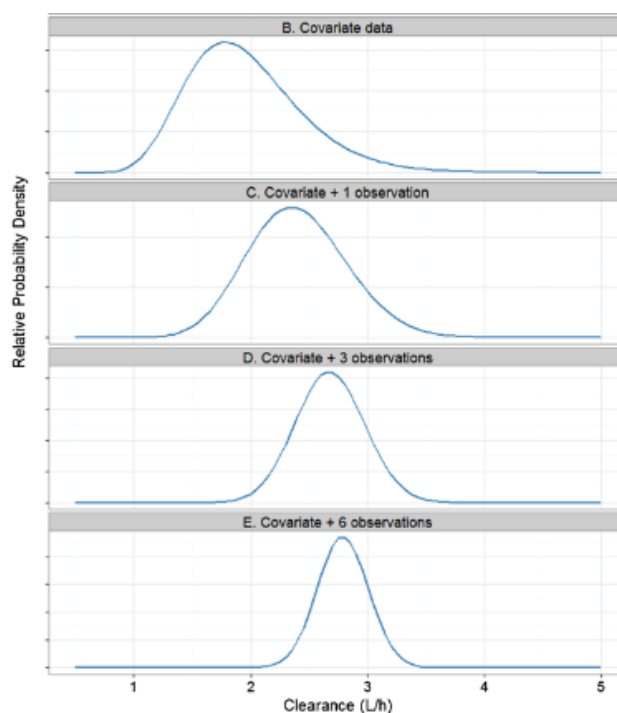


Figure 32 : Probabilité a posteriori de la clairance selon le nombre d'observations
L'EBE est défini comme le maximum de la probabilité a posteriori. Plus le nombre d'observations augmente et plus la densité de probabilité se recentre autour de sa vraie valeur
(Mould, Upton and Wojciechowski, 2014)

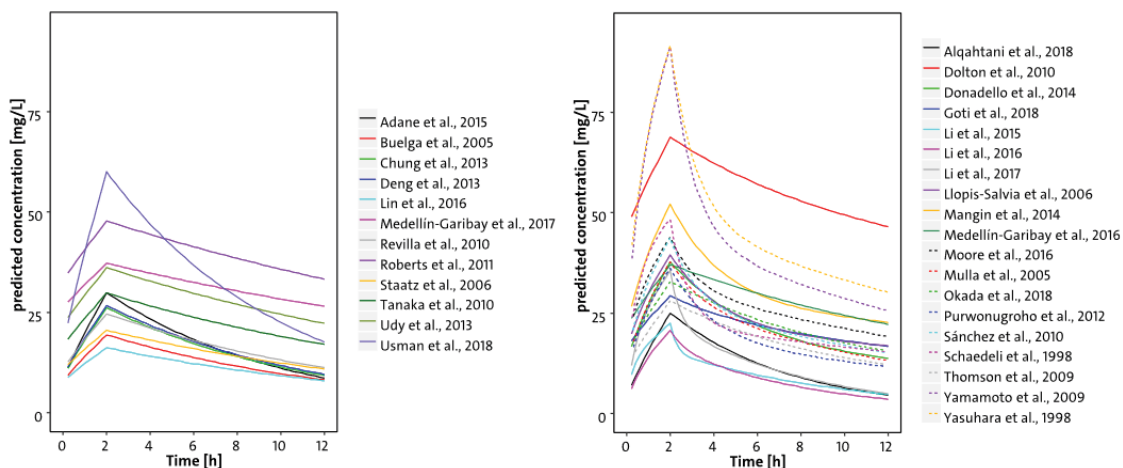


Figure 33 : Simulation de profils pharmacocinétiques de population de la Vancomycine à partir de 12 modèles monocompartimentaux et 19 modèles bicompartimentaux, respectivement à gauche et à droite (Broeker et al., 2019)

4.3.2. Problématique du shrinkage

Comme présenté ci-dessus, l'estimateur bayésien est un estimateur pénalisé (Équation 39, Figure 32), à l'origine du phénomène de shrinkage. En présence de shrinkage, la variabilité des EBE est diminuée comparativement à la variabilité attendue (i.e. variabilité décrite par le modèle de population) (Figure 34). Outre la diminution de la variance des EBE, des distorsions de la forme de la distribution des EBE sont également possibles (Savic and Karlsson, 2009).

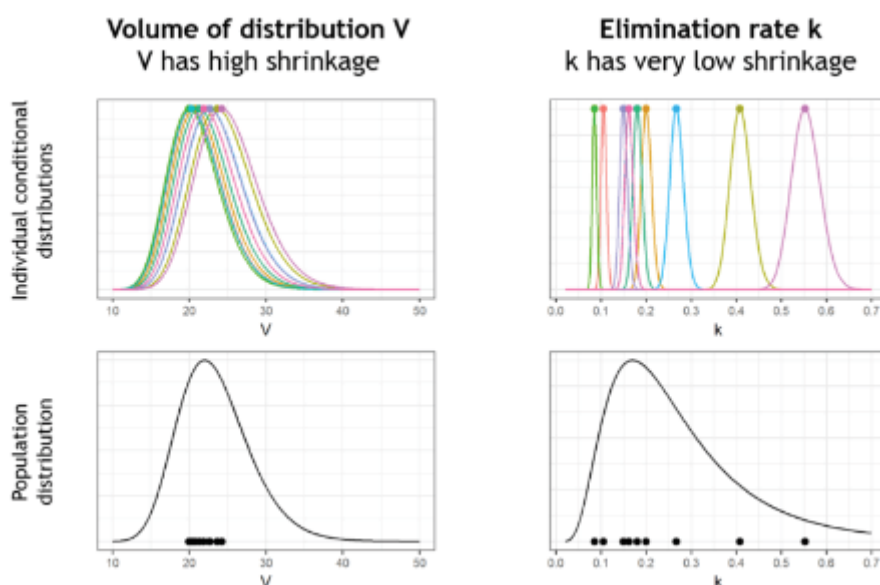


Figure 34 : Représentation schématique du shrinkage.

A gauche, la variabilité des EBE est plus faible que la variabilité du paramètre de population témoignant d'un shrinkage important. A droite, la distribution des EBE est similaire à celle attendue par le modèle de population témoignant d'un faible shrinkage.

(Monolix, <https://monolix.lixoft.com/faq/understanding-shrinkage-circumvent/>)

Le shrinkage peut être quantifié de deux façons différentes.

La première méthode vise à quantifier le shrinkage de chaque paramètre pharmacocinétique. Elle compare la variabilité des EBE d'une population pour un paramètre pharmacocinétique et la variabilité attendue de ce paramètre (i.e. variabilité donnée par la matrice de variance-covariance Ω du modèle de PKpop) (Équation 40). Ce shrinkage est appelé η -shrinkage (Savic and Karlsson, 2009).

$$\eta - shrinkage = 1 - \frac{Var_{\theta}(\hat{\eta}_i)}{\omega_{\theta}^2} \quad \text{Équation 40}$$

Avec $Var_{\theta}(\hat{\eta}_i)$ la variance des $\hat{\eta}_i$ de tous les individus pour le paramètre pharmacocinétique θ , et ω_{θ}^2 la variance du paramètre pharmacocinétique θ fourni par le modèle de PKpop.

La deuxième méthode d'évaluation du shrinkage vise à comparer la distribution des concentrations ayant permis la construction du modèle (Y_i) à celle des concentrations prédites grâce aux EBE (\hat{Y}_i). Ce shrinkage, appelé ε -shrinkage ou « overfitting », est calculé en évaluant l'écart type de la distribution des résidus pondérés (Équation 41). En l'absence de shrinkage, les résidus pondérés ont une distribution normale de moyenne zéro et de variance égale à 1.

$$\varepsilon - shrinkage = 1 - SD\left(\frac{Y_i - \hat{Y}_i}{g(\varphi_i; b; t_i)_{\varepsilon_i}}\right) \quad \text{Équation 41}$$

Les deux méthodes de quantification du shrinkage (i.e. ε -shrinkage et η -shrinkage) fournissent des résultats positivement corrélés, mais, la relation entre ces deux méthodes varie selon le design de l'étude (Savic and Karlsson, 2009). Le η -shrinkage est propre à un paramètre pharmacocinétique. Il peut être important même lorsque les observations pour chaque individu sont nombreuses. En effet, selon le design de l'étude pharmacocinétique, certains paramètres pharmacocinétiques peuvent être correctement estimés alors que d'autres ne le sont pas. Au contraire le ε -shrinkage reste faible dès lors que les informations observées par individu sont nombreuses. Il dépend principalement du nombre d'effets aléatoires évalués dans le modèle de pharmacocinétique de population et de leur importance. Dès lors que le nombre d'observations est égal ou inférieur au nombre d'effets aléatoires, le ε -shrinkage devient substantiel (Savic and Karlsson, 2009).

Dans certaines circonstances, le shrinkage peut prendre des valeurs négatives. Il s'agit notamment (i) d'une étude conduite chez un faible nombre de sujets avec de nombreuses observations par individu ou (ii) de situations où la variance d'un paramètre est fixée à une valeur plus faible que la vraie valeur. Un shrinkage négatif peut aussi être le signal d'une mauvaise spécification du modèle (Savic and Karlsson, 2009).

La présence de shrinkage rend les EBE non informatifs pour l'évaluation d'un modèle de PKpop, et ce, dès des valeurs de shrinkage de 20-30 %. En effet, le shrinkage augmente le temps d'analyse des données, diminue la confiance dans des modèles qui sont pourtant adéquats et augmente la confiance dans des modèles inappropriés (Savic and Karlsson, 2009). Tous les outils diagnostics qui nécessitent le calcul des EBE sont dépendants du shrinkage. A titre d'exemple, l'augmentation du shrinkage peut faire apparaître une corrélation

forte entre un paramètre pharmacocinétique et une covariable ou empêcher la détection d'une mauvaise spécification d'un modèle (Figure 35).

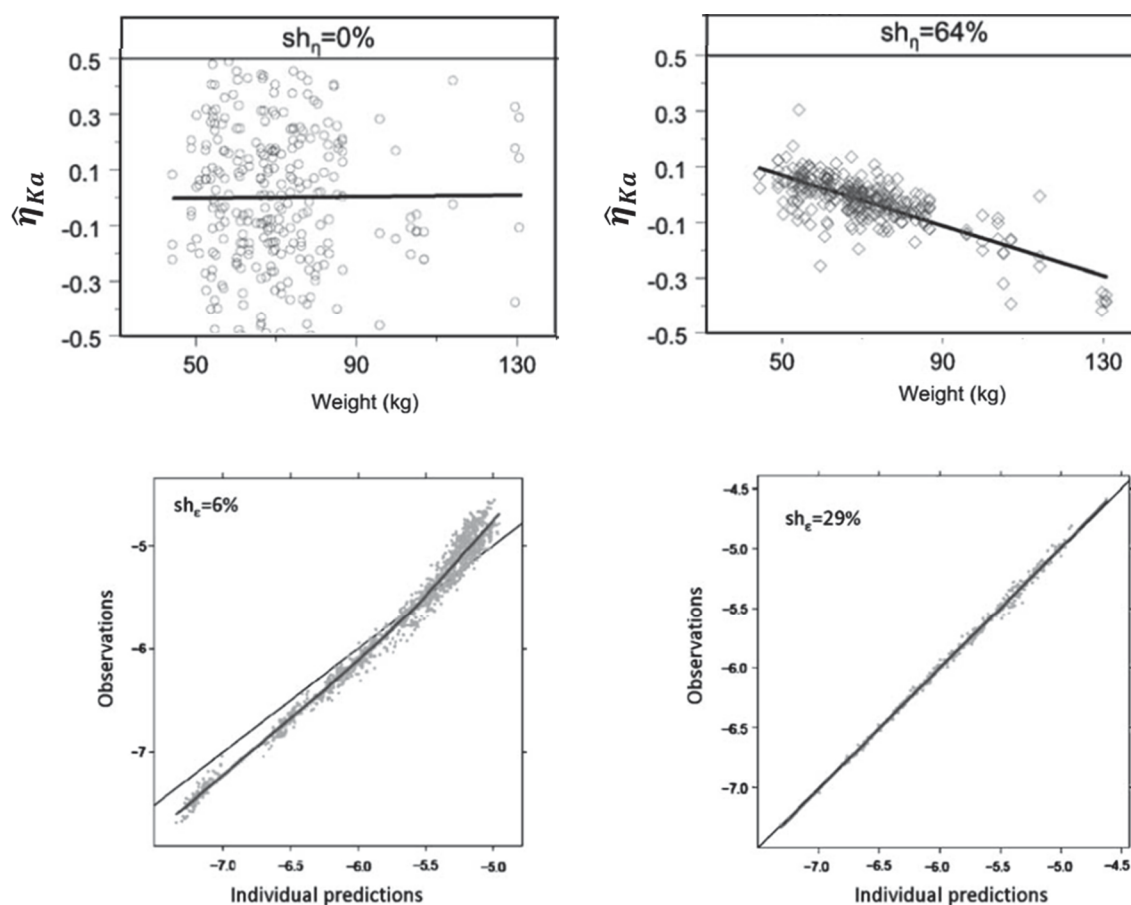


Figure 35 : Impact du shrinkage en PKpop

Haut : Empirical Bayes Estimates versus poids

L'augmentation du η -shrinkage fait apparaître une corrélation forte entre la constante d'absorption et le poids.

Bas : Prédictions individuelles versus observations

L'augmentation de ε - shrinkage ne permet plus la détection d'une mauvaise spécification du modèle
(Savic and Karlsson, 2009)

En 2016, Lavielle & Ribba ont proposé une méthode de correction des EBE pour limiter le phénomène de shrinkage. Au lieu de maximiser chaque distribution conditionnelle des paramètres individuels, ils proposent de procéder à un échantillonnage aléatoire dans la distribution conditionnelle des EBE. De cette façon, les paramètres individuels estimés sont distribués sur toute la distribution marginale des paramètres individuels (Figure 36) (Lavielle and Ribba, 2016).

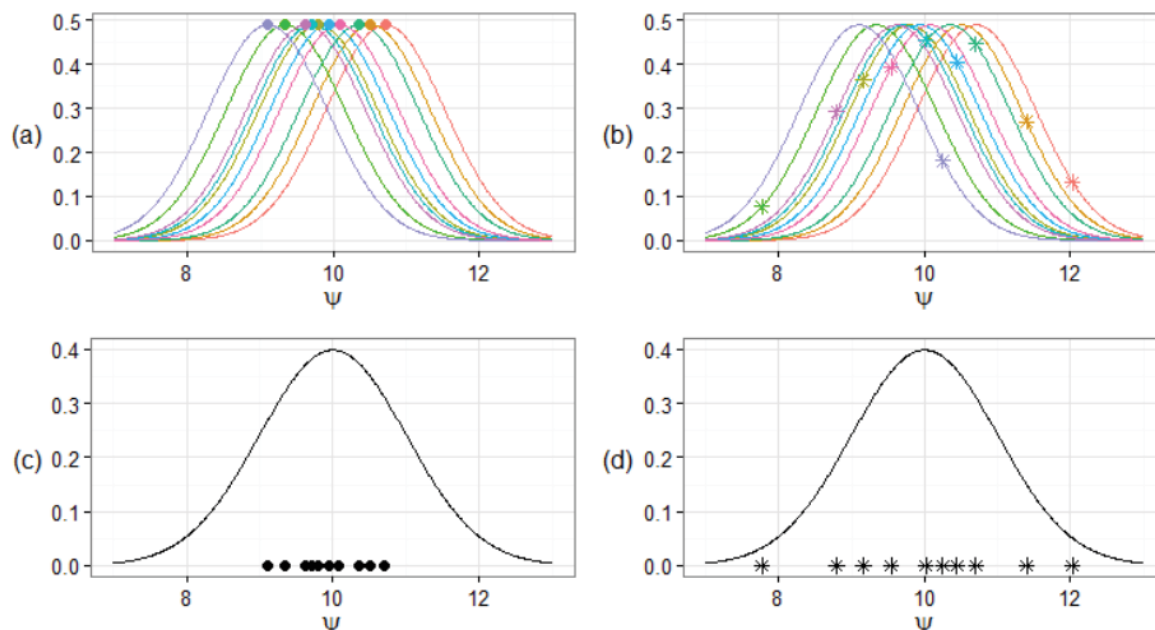


Figure 36 : Représentation schématique de la distribution des EBE (gauche) et des paramètres pharmacocinétiques individuels lorsqu'ils sont choisis aléatoirement dans leur distribution conditionnelle (droite). Comparativement aux EBE, l'échantillonnage aléatoire des paramètres individuels permet de limiter le phénomène de shrinkage. (Lavielle and Ribba, 2016)

Cette méthode est pertinente pour limiter le shrinkage à l'échelle populationnelle. En revanche, elle ne permet pas de corriger le shrinkage individuel (i.e. corriger les PPKI estimés de chaque patient). A l'échelle individuelle, tout patient dont les valeurs de paramètres pharmacocinétiques sont extrêmes voit ses EBE extrêmement pénalisés et donc non utilisables pour la réalisation d'un STP.

4.3.3. Choix des instants de prélèvement

Le choix des temps de prélèvement n'est pas un problème nouveau et plusieurs méthodes ont été proposées pour répondre à cette problématique. L'objectif commun de toutes ces approches est d'estimer l'AUC, critère originel d'exposition, tout en limitant le nombre de prélèvements. La première approche consiste à prélever deux échantillons dans un intervalle de temps suffisamment important, usuellement une concentration au pic et une concentration résiduelle, i.e. juste avant réadministration (Sawchuk and Zaske, 1976). L'AUC peut être estimée après log-transformation des concentrations. Cette approche n'est applicable que pour les médicaments dont la pharmacocinétique est monocompartimentale et linéaire, ce qui n'est évidemment pas le cas de la majorité des médicaments. Elle ne sera donc pas davantage détaillée dans ce mémoire. Une seconde méthode consiste à proposer une analyse de régression linéaire permettant de mesurer l'exposition à partir d'un nombre limité de prélèvement. Cette approche s'inscrit dans une stratégie de limitation du nombre de prélèvement (« Limited Sampling Strategies », LSS).

Régression multiple

La régression multiple permet de déterminer une relation entre une variable dépendante (i.e. l'AUC), et des variables indépendantes (i.e. des concentrations observées). Dans un premier temps, l'AUC est calculée grâce à la méthode des trapèzes, méthode de référence, à partir de nombreux prélèvements. Dans un second temps, différentes régressions linéaires sont proposées. Elles permettent de modéliser la relation entre AUC et concentrations obtenues à différents temps de prélèvement (Équation 42). Les AUC obtenues par régression multiple linéaire et les AUC obtenues par méthode des trapèzes sont alors comparées (Figure 37). La régression qui fournit la meilleure estimation de l'AUC est sélectionnée. Un biais d'estimation de l'AUC de 15-20 % est considéré comme acceptable (Gaspari *et al.*, 1997).

$$AUC = b + m_1 C_{t_1} + m_2 C_{t_2} + \dots + m_i C_{t_i} \quad \text{Équation 42}$$

Avec C_{t_i} , la concentration au temps t_i , b , l'ordonnée à l'origine, m_i , l'estimation de la régression au temps t_i

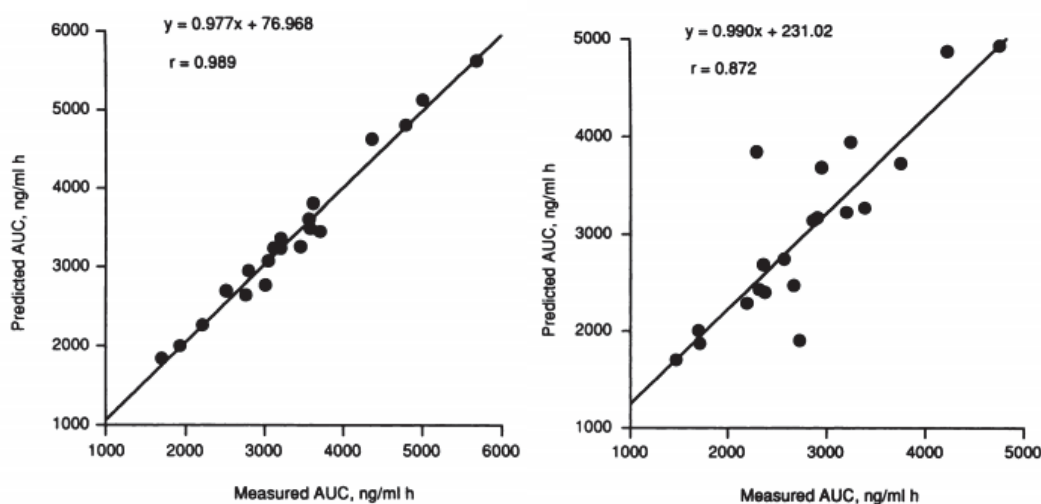


Figure 37 : Corrélation entre AUC prédites et estimées suite à l'administration de Cyclosporine
La première figure (gauche) présente une meilleure corrélation que la seconde figure (droite)
(Gaspari *et al.*, 1997)

L'avantage majeur de cette méthode est la simplicité d'utilisation de l'équation. Cependant, elle n'est applicable qu'aux patients traités avec un schéma posologique strictement identique (i.e. même posologie, même interdose), dont les caractéristiques physiopathologiques sont similaires (i.e. même population) et avec des prélèvements effectués précisément aux temps indiqués. De plus, si un échantillon est manquant, l'estimation de l'AUC ne peut plus être réalisée. Cette rigidité autour du schéma posologique et des instants de prélèvement rend son utilisation difficile en pratique hospitalière. A titre d'exemple, Seng & al. ont récemment montré que 61.5% des dosages de Vancomycine prélevés dans leur hôpital étaient effectués à des temps inappropriés, ce qui rend cette approche inutilisable (Seng *et al.*, 2018).

La troisième et dernière méthode proposée est une méthode d'optimisation des instants de prélèvement (« Optimizing sampling strategies », OSS). Elle vise à choisir les instants de prélèvement optimaux (i.e. les plus informatifs des PPKI) par l'estimation d'un critère d'optimalité (D-optimalité).

D-optimalité

Historiquement, cette approche a été développée dans le but de définir les temps permettant d'estimer au mieux les paramètres pharmacocinétiques moyens lors d'une étude clinique. La D-optimalité a donc pour objectif d'identifier les points pour lesquels l'imprécision de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques est minimale. Par des simulations, D'Argenio montrait au début des années 80 qu'un design optimal permettait d'obtenir les mêmes paramètres pharmacocinétiques moyens que sans optimisation (et donc approximativement égaux aux paramètres vrais) mais avec un écart type bien inférieur (Figure 38) (D'Argenio, 1981).

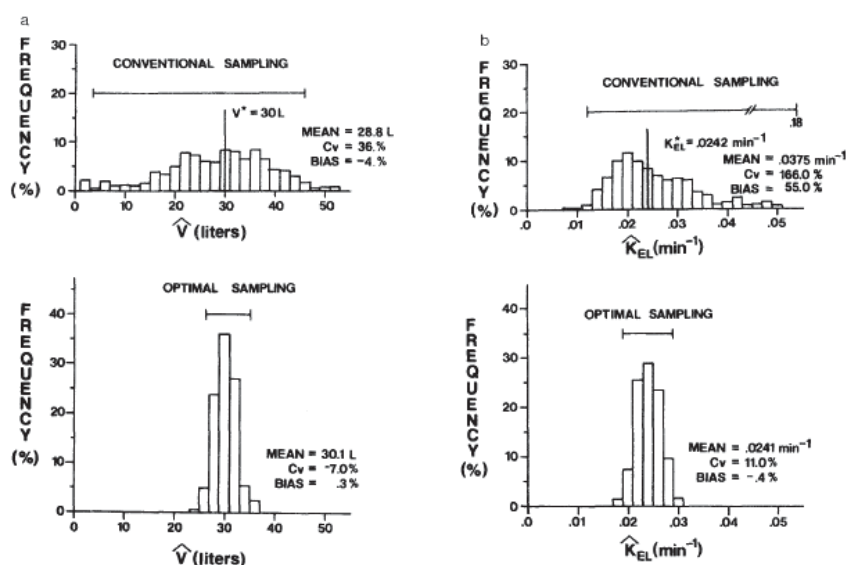


Figure 38 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques obtenus par méthode bayésienne avec et sans optimisation du schéma de prélèvement par D-optimalité (D'Argenio, 1981)

Cette approche est basée sur la notion que des temps spécifiques contiennent plus d'informations sur certains paramètres pharmacocinétiques que d'autres temps. Elle rejoint donc le critère d'information de Fisher. En effet, l'information de Fisher quantifie l'information qu'une variable porte à propos d'un paramètre.

En D-optimalité, le déterminant de la matrice d'information de Fisher (detFIM) est maximisé, en faisant varier les temps d'échantillonnage. Maximiser le detFIM revient à minimiser la variance. Ainsi, la combinaison de temps avec le plus haut detFIM correspond aux temps de prélèvement optimaux.

Contrairement à l'approche précédente, les temps de prélèvement optimaux sont adaptables du moment que le « vrai » moment de prélèvement est renseigné précisément. Cette non rigidité autour de l'heure de prélèvement représente un réel avantage à l'échelle d'un service clinique.

4.3.4. Choix du modèle de pharmacocinétique de population

A ce jour, il n'existe pas de recommandations officielles quant au choix du modèle de PKpop. Bien souvent, le modèle de PKpop est choisi uniquement par comparaison de la population utilisée pour construire le modèle et la population pour laquelle un STP est indiqué. Les critères de comparaison les plus communs sont l'âge (pédiatrie, adulte, patients âgés), la maladie sous-jacente (patients de réanimation, atteints de mucoviscidose etc...), la composition corporelle (patients obèses ou cachectiques...), le statut génétique ou encore les valeurs de covariables (Keizer *et al.*, 2018). Les posologies ainsi que les schémas d'administrations sont également à prendre en compte, particulièrement pour les médicaments dont la pharmacocinétique n'est pas linéaire. La technique analytique employée pour effectuer les dosages, à l'origine d'une importante variabilité inter-laboratoire, est également un élément important pour le choix du modèle (Christians *et al.*, 2015).

Il est aujourd'hui admis que le choix du modèle ne peut se faire sur la seule comparaison des populations (Cheng *et al.*, 2021). En effet, ce choix impliquerait que la distribution des paramètres de PKpop soit la même que celle de la population pour laquelle on souhaite faire un STP (i.e. même moyenne de population et même variabilité). Or, le modèle ayant été développé dans des conditions différentes (hôpitaux différents, voire même pays/continent différents), cette hypothèse de distribution commune des paramètres PK doit être vérifiée (Keizer *et al.*, 2018).

Dans ce contexte, une évaluation externe du modèle doit être envisagée avant toute utilisation en pratique hospitalière. Comme dans le cadre de l'évaluation d'un modèle, deux approches sont principalement utilisées à ce jour. La première vise à évaluer les prédictions fournies par le modèle et la seconde vise à comparer la distribution des observations à celle de données simulées par le modèle.

La première approche consiste à réaliser un STP rétrospectif. Les concentrations collectées dans le cadre d'un STP classique sont réutilisées de sorte à analyser la capacité du modèle à prédire les concentrations suivantes via la prédiction de PPKI. Les performances du modèle sont alors évaluées en termes de biais, d'imprécision, d'impact sur le critère pharmacocinétique utilisé ainsi que sur l'adaptation de dose proposée (Wicha *et al.*, 2021). Cette approche présente deux inconvénients majeurs. D'une part, elle est dépendante de la qualité des données rétrospectives disponibles et d'autre part, elle ne permet l'évaluation d'un modèle que dans le cadre d'une approche populationnelle et non à titre individuel.

La deuxième approche consiste à utiliser les VPC pour comparer la distribution des observations et celle de données simulées par le modèle. La limite majeure à l'utilisation de cette approche est qu'elle ne permet pas de considérer la dépendance entre plusieurs concentrations observées chez un même patient. Par ailleurs, elles ne permettent pas d'évaluer les performances du modèle en termes de qualité des prédictions et ne répondent donc pas à la question posée (Keizer *et al.*, 2018).

Comme Keizer & al. l'ont suggéré, un outil dédié au STP reste à développer. Il doit permettre une évaluation facile et standardisée des prédictions fournies par le modèle dans le cadre d'une application clinique prédéfinie (Keizer *et al.*, 2018).

CONCLUSION ET PROJET DE THESE

Dès l'administration d'un médicament, et particulièrement pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, l'exposition chez un patient doit être maîtrisée. L'exposition "raisonnable" en médicament correspond soit à la moyenne des expositions des patients avec les mêmes valeurs de variables démographiques et/ou biologique (poids, sexe, âge, créatininémie, ...); soit à un consensus émis par les spécialistes du domaine pathologique concerné. Si l'exposition d'un patient varie effectivement en fonction de ces variables démographiques, il existe bien d'autres déterminants non mesurés de cette exposition. Dans ce cadre, les schémas posologiques sont ajustés grâce à la mesure de concentrations du médicament. La seule méthode permettant d'évaluer précisément l'exposition à partir d'un nombre limité de prélèvements et des valeurs des variables physiopathologiques est une méthode bayésienne.

L'approche bayésienne permet d'estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels (PPKI) de chaque patient grâce à un modèle de pharmacocinétique de population. Pour garantir des estimations des PPKI les plus justes possibles, il est nécessaire de proposer une méthodologie permettant de maîtriser les grandes étapes de l'approche bayésienne, à savoir, (i) le choix du nombre de prélèvements ainsi que des instants de prélèvement; (ii) la correction du biais induit par l'utilisation d'estimateurs bayésiens; et (iii) le choix du modèle de pharmacocinétique de population. Ces questionnements ne sont pas nouveaux et comme l'a souligné la synthèse bibliographique, plusieurs équipes ont déjà proposé des stratégies de choix des temps de prélèvement (D'Argenio, 1981), de correction du shrinkage (Lavielle and Ribba, 2016) ou de choix de modèle de PKpop (Keizer *et al.*, 2018). Néanmoins, toutes ces stratégies ont été mises au point à l'échelle populationnelle et ne sont malheureusement pas applicables à titre individuel.

Plus en détail, le choix du nombre de prélèvement et la détermination des instants de prélèvement sont cruciaux pour la détermination des PPKI puisque certains instants ou certaines combinaisons d'instants sont plus informatifs que d'autres. Le choix des meilleurs temps de prélèvement permet une estimation optimale des PPKI. Les méthodes proposées à ce jour reposent sur la D-optimalité et l'évaluation de la FIM. Or, la FIM est un estimateur asymptotiquement efficace. Elle n'est donc pas adaptée à l'évaluation des PPKI d'un seul patient, et donc à l'individualisation des posologies.

Les prédictions des PPKI fournies par les estimateurs bayésiens souffrent, par construction, de shrinkage. Le shrinkage est un terme qui caractérise à la fois le biais et l'imprécision des prédictions des PPKI. La méthode de correction du shrinkage proposée à ce jour n'est applicable qu'à l'échelle populationnelle. Elle ne permet pas une correction individualisée du shrinkage.

Enfin, les résultats fournis par l'approche bayésienne dépendent du modèle de PKpop utilisé. Le choix du modèle est donc une étape cruciale du STP bayésien. A ce jour, le choix du modèle est fait majoritairement selon les caractéristiques physiopathologiques du patient. Dans le meilleur des cas, des VPC sont utilisées pour vérifier que les concentrations mesurées sont en adéquation avec le modèle. Or, même si toutes les concentrations mesurées chez un patient appartiennent à l'intervalle de prédiction des VPC, de façon contre-intuitive la cinétique du patient peut être finalement incompatible avec le modèle testé. Une méthode individuelle permettant de choisir le modèle adéquat pour chaque patient reste à déterminer.

L'objectif de ce travail a été de proposer trois méthodes permettant de répondre à ces trois grandes questions.

ETUDE EXPERIMENTALE

ARTICLE 1 : Population Pharmacokinetic Model of Iohexol in Dogs to Estimate Glomerular Filtration Rate and Optimize Sampling Time

S. Baklouti, D. Concordet, V. Borromeo, P. Pocar, P. Scarpa, P. Cagnardi

Frontiers in Pharmacology. Apr. 2021. DOI : 10.3389/fphar.2021.634404

Usuellement, les vétérinaires approximent le débit de filtration glomérulaire (DFG) des chiens par une mesure de la créatinine. L'iohexol est un produit de contraste iodé éliminé par filtration glomérulaire. Sa clairance d'élimination permet donc une estimation précise du DFG, que ce soit chez l'homme ou l'animal (Delanaye *et al.*, 2016). L'objectif de cette étude a été de proposer des instants de prélèvements individualisés (i.e. en prenant en compte la créatinine de l'animal) pour estimer le DFG des chiens.

Pour ce faire, les données de pharmacocinétique de l'iohexol chez 49 chiens de races différentes ont été collectées. Le modèle de PKpop a été construit grâce au logiciel Monolix®. Le modèle qui décrit le mieux les données est un modèle bicompartimental. Deux covariables ont été incluses dans le modèle, le taux de créatinine et le statut pathologique de l'animal. La variabilité résiduelle du modèle est de 6.17%.

Une fois le modèle construit, nous avons proposé une stratégie d'optimisation des temps de prélèvement basée sur des simulations. Nous avons simulé les profils pharmacocinétiques de 5000 chiens et avons estimé la clairance, par approche bayésienne, à partir d'une concentration ou de combinaisons de 2 ou 3 concentrations. Le critère utilisé pour comparer les clairances simulées (i.e. clairances vraies) et les clairances estimées est un critère de moindre carré. La minimisation de ce critère a permis de définir les temps de prélèvement optimaux pour trois catégories de chiens, des chiens sans insuffisance rénale, des chiens avec une insuffisance rénale modérée et des chiens avec une insuffisance rénale sévère. Les temps de prélèvements optimaux changent selon l'état de santé du chien.

L'avantage de cette méthode est qu'elle n'utilise pas la variance asymptotique (en nombre d'instants de prélèvements) de $\hat{\eta}$, i.e. avec la matrice d'information conditionnelle. Cela n'aurait pas eu de sens car, dans le contexte du STP, nous souhaitons disposer d'un nombre de prélèvements minimum.

Ces résultats ont permis de confirmer que les temps de prélèvement optimaux ne sont pas les mêmes à l'échelle d'une population et que l'utilisation de temps de prélèvement optimaux permet une meilleure estimation des EBE. La méthode proposée est facile d'utilisation et est tout-à-fait applicable en pratique hospitalière.



Population Pharmacokinetic Model of Iohexol in Dogs to Estimate Glomerular Filtration Rate and Optimize Sampling Time

Sarah Baklouti^{1,2}, Didier Concordet¹, Vitaliano Borromeo³, Paola Pocar³, Paola Scarpa³ and Petra Cagnardi^{3*}

¹INTHERES, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, Toulouse, France, ²Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie, CHU de Toulouse, Toulouse, France, ³Department of Veterinary Medicine, Università Degli Studi di Milano, Milano, Italy

OPEN ACCESS

Edited by:

Norberto Perico,
Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri (IRCCS), Italy

Reviewed by:

Pierre Delanaye,
University of Liège, Belgium
Valentina Meucci,
University of Pisa, Italy

*Correspondence:

Petra Cagnardi
petra.cagnardi@unimi.it

Specialty section:

This article was submitted to
Renal Pharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 27 November 2020

Accepted: 01 March 2021

Published: 29 April 2021

Citation:

Baklouti S, Concordet D, Borromeo V,
Pocar P, Scarpa P and Cagnardi P
(2021) Population Pharmacokinetic
Model of Iohexol in Dogs to Estimate
Glomerular Filtration Rate and Optimize
Sampling Time.
Front. Pharmacol. 12:634404.
doi: 10.3389/fphar.2021.634404

Monitoring iohexol plasma clearance is considered a useful, reliable, and sensitive tool to establish glomerular filtration rate (GFR) and early stages of kidney disease in both humans and veterinary medicine. The assessment of GFR based on iohexol plasma clearance needs repeated blood sampling over hours, which is not easily attainable in a clinical setting. The study aimed to build a population pharmacokinetic (Pop PK) model to estimate iohexol plasma clearance in a population of dogs and based on this model, to indicate the best sampling times that enable a precise clearance estimation using a low number of samples. A Pop PK model was developed based on 5 iohexol plasma samples taken from 5 to 180 minutes (min) after an intravenous iohexol nominal dose of 64.7 mg/kg from 49 client-owned dogs of different breeds, sexes, ages, body weights, and clinical conditions (healthy or presenting chronic kidney disease CKD). The design of the best sampling times could contain either 1 or 2 or 3 sampling times. These were discretized with a step of 30 min between 30 and 180 min. A two-compartment Pop PK model best fitted the data; creatinine and kidney status were the covariates included in the model to explain a part of clearance variability. When 1 sample was available, 90 or 120 min were the best sampling times to assess clearance for healthy dogs with a low creatinine value. Whereas for dogs with CKD and medium creatinine value, the best sampling time was 150 or 180 min, for CKD dogs with a high creatinine value, it was 180 min. If 2 or 3 samples were available, several sampling times were possible. The method to define the best sampling times could be used with other Pop PK models as long as it is representative of the patient population and once the model is built, the use of individualized sampling times for each patient allows to precisely estimate the GFR.

Keywords: dog, population pharmacokinetic, iohexol plasma clearance, sampling time optimization, glomerular filtration rate estimation

INTRODUCTION

Glomerular filtration rate (GFR) is considered the most useful indicator of the overall kidney function and a sensitive biomarker to establish early stages of kidney disease in both humans and veterinary medicine (Schwartz et al., 2006; Lefebvre 2011). In current practice, GFR is generally determined by different methods monitoring plasma clearance of a marker substance, and iohexol is considered a useful and reliable plasma clearance marker (Delanaye et al., 2016b). It is an iodinated non-radiolabeled radiographic contrast agent with low extrarenal excretion, low protein binding, and is neither secreted nor reabsorbed by the kidney (Delanaye et al., 2016a). When used for clearance studies, iohexol has nearly no toxicity and is commercially available at a very low cost. Thus, it has become a key tool to measure GFR (Nilsson-Ehle 2001; Benz-de Bretagne et al., 2012; Gaspari et al., 2018) or even a gold standard (Åsberg et al., 2020) both in human and in veterinary medicine (Gleadhill and Michell 1996; Heiene and Moe 1998; Finco et al., 2001; Goy-Thollot et al., 2006; Bexfield et al., 2008; Lippi et al., 2019a; Lippi et al., 2019b; Pocar et al., 2019).

The assessment of GFR based on iohexol plasma clearance has a major limitation on the requirement of repeated blood sampling over several hours, which is not easily feasible in a clinical setting. Thus, strategies to reduce the number of sampling have been exploited as first reported by Bröchner-Mortensen (1972) in humans. All of these foresaw the addition of correction formulas to achieve more accurate GFR estimation (Gleadhill and Michell 1996; Bexfield et al., 2008; Von Hendy-Willson and Pressler 2011; Sasaki et al., 2015; Pocar et al., 2019). Nevertheless, from veterinary practitioners there is still a demand for reliable and easily applicable GFR estimations methods in a clinical setting.

Population pharmacokinetics (Pop PK) has been developed to assess the sources of variability of pharmacological agents PK disposition in a target population, and thus to define and estimate the impact of specific factors, such as demographic, pathophysiological, environmental, and drug related (Ette and Williams 2004; Kiang et al., 2012). Additionally, it is able to limit the requirements of sampling designs by applying mixed-effects modeling approaches (Taubert et al., 2018). Moreover, Pop PK approaches are useful to predict a typical PK profile for any given patient when a sufficient knowledge of covariates is available (Concordet et al., 2004).

Starting from recently published data from the same group of authors (Pocar et al., 2019), the first aim of this work was to build a Pop PK model to estimate iohexol plasma clearance for GFR assessment in a population of dogs. Based on this model, the second aim was to indicate the best sampling times that enable a precise clearance estimation using a limited number of samples.

MATERIALS AND METHODS

Animals

With ethical approval (Organismo Preposto al Benessere Animale, OPBA_107_2016) and after written consent by the

owners, 49 client-owned dogs were enrolled for the study. Dogs were of different breeds, sexes, ages, body weights, and clinical conditions (healthy or presenting chronic kidney disease, CKD), all scheduled at the University Veterinary Teaching Hospital of the University of Milan for different clinical procedures. A complete physical examination was performed on each dog shortly before GFR evaluation together with complete blood count, serum biochemistry profile and routine urinalysis, UPC ratio, and ultrasound examination. According to the guidelines of the International Renal Interest Society (IRIS), dogs were defined as healthy (CKD-, negative) or were diagnosed with chronic kidney disease (CKD+, positive) (Polzin et al., 2005).

Sample Collection and Analysis

The whole sampling protocol and analysis were fully described in Pocar et al. (2019). Briefly, iohexol was administered over 60 s periods as intravenous (IV) bolus injection via the catheter placed in the left cephalic vein at the nominal dose of 64.7 mg/kg. Blood samples were obtained from the right cephalic vein at 5, 15, 60, 90, and 180 min after administration of the marker, placed in a heparinized tube, and centrifuged to obtain plasma. Samples were stored at -40°C until extraction and iohexol quantification by a validated HPLC method as reported by Pocar et al. (2019). Details on samplings, methods for iohexol determination, and GFR estimation described in Pocar et al. (2019) are summarized in **Supplementary File S1**.

Population Pharmacokinetics

Pharmacokinetic modeling was carried out using commercially available software (MONOLIX[®] version 2018R2, Lixoft, Antony, France). A nonlinear mixed effects (NLME) approach was used to generate Pop PK parameter estimates, θ , the interindividual variability, Ω , and the residual variability, σ^2 . One-, two-, and three-compartment models were evaluated to identify the model that best described the dataset. Model selection was carried out according to different criteria: 1) visual inspection of different diagnostic plot (i.e., visual predictive check and residual plot), 2) precision of the estimated parameters, 3) correct estimation of the information fisher matrix, and 4) values of the objective function (i.e., likelihood ratio test, LRT; Akaike information criterion, AIC; and Bayesian information criterion, BIC). The constructed model was of the form:

$$\begin{cases} \varphi_i = A_i \theta \exp(\eta_i), & \text{where } \eta_i \sim \mathbb{N}(0, \Omega), \\ Y_{ij} = f(t_{ij}; \varphi_i) + g(t_{ij}; \varphi_i; b) \varepsilon_{ij}, & \text{where } \varepsilon_{ij} \sim \mathbb{N}(0, 1). \end{cases}$$

Here, φ_i is a vector containing individual pharmacokinetic parameters for the i^{th} individual (or its natural logarithm, the vector $\ln\varphi_i$). Y_{ij} is the j^{th} concentration performed on the individual i at the moment t_{ij} , ε_{ij} is the j^{th} residual error for the individual i at the moment t_{ij} , f is a function describing structural model (i.e., it describes concentration evolution over time), g is a function describing the residual error model, A_i is a known matrix including covariates of the i^{th} individual, θ is a fixed effects vector including population parameters, Ω is the η_i 's variance-covariance matrix, b is the vector of the parameters involved in the residual error model, and η_i is the vector of the

random effects involved in interindividual variability for the i^{th} individual.

Covariate analysis was performed and the best covariate model was selected based on the decrease of the unexplained interindividual variability, the improvement of the objective function, and the absence of precision's loss in the estimated parameters. Nine covariates were tested on individual PK parameters taking into account their plausibility and plots such as individual parameter vs. covariates. Weight, age, creatinine, urea, and urine-specific gravity (USG) were considered as continuous covariates, whereas kidney status (healthy; CKD- and diseased: CKD+), gender, and breed as categorical covariates. These covariates contain the available information in each dog other than the iohexol concentrations.

Optimal Sampling Time

Based on the Pop PK model, we looked for the sampling times that allowed the best estimation of iohexol clearance, and therefore the GFR for each dog. These "best sampling" times depend on the available relevant information collected in the dog, that is, the covariates retained in the final Pop PK model.

We tried to estimate GFR using 1 single sampling time or 2 or 3 sampling times. These were looked for between 30 and 180 min discretized with a step of 30 min. T1, T2, and T3 were defined as the sets of tested combinations of 1, 2, or 3 times, respectively (*i.e.*, T1 = {30; ...180}; T2 = {(30, 60); ... (150, 180)}; T3 = {(30, 60, 90); ... (120, 150, 180)}).

The best sampling times change from an individual to another according to the covariates values, thus, we chose to give three examples of sampling times determination according to the kidney status and creatinine concentration, defined as follows: 1) CKD- with a creatinine value equal to 0.98 mg/dl; 2) CKD+ with a creatinine value equal to 1.7 mg/dl; 3) CKD+ with a creatinine value equal to 2.25 mg/dl. These three creatinine values, low, medium, and high, were chosen to illustrate the performances of our approach and represent different renal functionalities.

The criterion we chose to compare (and thus select) the different combinations of sampling times was the mean square error (MSE) for the estimation of GFR. The MSE written as $MSE = \text{bias}^2 + \text{SD}_{\text{imprecision}}^2$ is a kind of proxy statistics that balances the bias and the imprecision of estimation.

Using the population parameters previously estimated, 5,000 theoretical pharmacokinetic profiles were simulated for each dog for which the GFR was to be estimated. In other terms, 5,000 profiles were simulated for a combination of covariates A . For a given dog, whose covariates values were contained in A , the simulated concentrations were obtained using the following model:

$$\begin{cases} \varphi_i^* = A\hat{\theta} \exp(\eta_i^*), & \text{where } \eta_i^* \sim \mathcal{N}(0, \hat{\Omega}), i = 1, \dots, 5000, \\ Y_{it} = f(t; \varphi_i^*) + g(t; \varphi_i^*; \hat{b})\varepsilon_{ij}^*, & \text{where } \varepsilon_{ij}^* \sim \mathcal{N}(0, 1), \end{cases}$$

and $t \in K \subset T1$ or $T2$ or $T3$.

Then, for each simulated PK profile and each combination K of 1, 2, or 3 sampling times, the corresponding simulated

concentrations were used to predict the GFR. It appeared in the Pop PK model as a component of φ .

For a given individual, the empirical Bayes estimates (EBE) is a classical predictor of its individual PK parameters φ . It is obtained as $\widehat{\varphi}_K = h(\widehat{\eta}_K, \hat{\theta}, A)$ where

$$\widehat{\eta}_K = \text{argsup}_{\eta} P(\eta | Y_K). \quad (1)$$

More precisely, if we work on the simulated concentrations $Y_{i,t}^*$

$$\begin{aligned} \widehat{\eta}_{i,K}^* = \text{arginf}_{\eta} \sum_{t \in K} \frac{(Y_{i,t}^* - f(t, h(\eta, \hat{\theta}, A)))^2}{g^2(t, h(\eta, \hat{\theta}, A), \hat{b})} \\ + \ln g^2(t, h(\eta, \hat{\theta}, A), \hat{b}) + \eta^T \hat{\Omega}^{-1} \eta. \end{aligned} \quad (2)$$

A Gauss Newton algorithm can be used to minimize this equation.

For the individual for whom the GFR was to be predicted and for a fixed combination of times K , we computed the 5000 EBE's $(\widehat{\eta}_{i,K}^*)_{i=1, \dots, 5000}$ using the simulated concentrations obtained with the same covariate values as the individual of interest by minimizing Eq. 2. The distance between these EBE's and the actual η_i^* used to simulate the concentrations gave information on the performances that could be achieved by estimating the GFR using such a choice of sampling times K . This distance could be evaluated by the mean square error (MSE) defined as:

$$MSE_K = \frac{1}{5000} \sqrt{\sum_{i=1}^{5000} (\widehat{\eta}_{i,K}^* - \eta_i^*)^2}.$$

MSE_K represented the average distance (in log-scale) between the simulated clearance (*i.e.*, clearance obtained by Monte Carlo simulations using the Pop PK model) and the estimated clearance. The combination of times K with the smallest MSE_K were, on average, the best combination of times that can be used to estimate the GFR of the dog.

The GFR estimates with EBE were also compared to the GFR obtained by a non-compartmental approach in the previous study by Pocar et al. (2019) that consists of computing Dose/AUC/BW (Supplementary File S1). In this formula, BW is the bodyweight of the animal and AUC is the area under the iohexol concentration's curve vs. time. This AUC should be determined from 0 (time of the iohexol administration) to infinity. Because it was expected that no concentrations were small at the last sampling time (180 min), the non-observed part of the curve (post 180 min) was extrapolated to compute the AUC. A Bland-Altman plot was used to compare the results of our approach and the previous one.

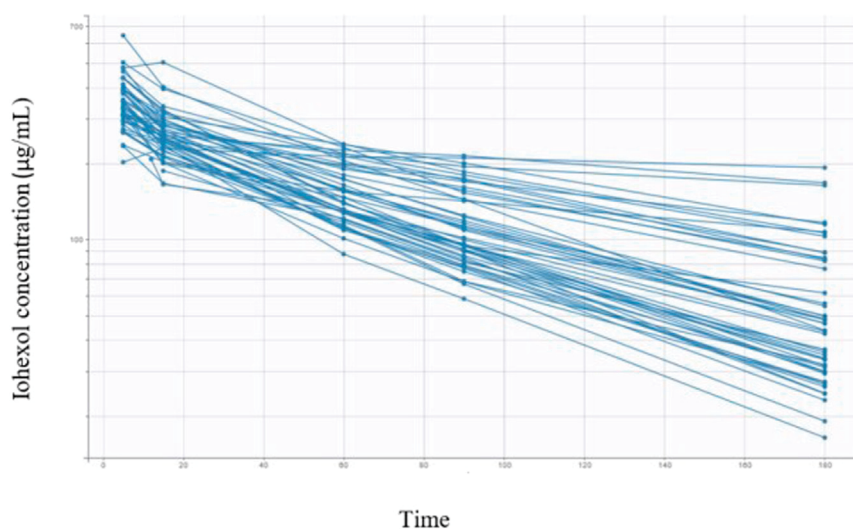
RESULTS

Animals and Iohexol Concentrations

All animal characteristics are reported in Table 1 together with the covariates and coding used for Pop PK modeling. Twenty nine dogs were healthy and 20 diagnosed positive for CKD. The

TABLE 1 | Animal characteristics, covariates, and coding used in Pop PK analysis.

Continuous covariates	Mean \pm S.D.	Range (median)
Age (y)	5.43 \pm 3.5	0.4–16 (4.5)
Body weight (kg)	25.8 \pm 9.5	3.9–46 (27.6)
Serum creatinine (mg/dl)	1.47 \pm 1.99	0.67–14.4 (1.09)
Serum urea (mg/dl)	44.95 \pm 34.81	16–181.4 (36)
Urine specific gravity (USG)	1,036.78 \pm 18.59	1,003–1,065 (1,040)
Categorical covariates	Type and number of subjects (code)	
Renal status (chronic kidney disease, CKD)	Healthy CKD- $n = 29$ (Code 0)	Diseased CKD + $n = 20$ (Code 1)
Breed	Mongrel $n = 10$ (Code 0)	Other breeds $n = 39$ (Code 1)
Sex	Male $n = 19$ (Code 0)	Female $n = 6$ (Code 1)
		Female neutered $n = 24$ (Code 2)

**FIGURE 1** | Semi-logarithmic spaghetti plots of iohexol plasma concentrations over 180 min after a single i.v. administration (nominal dose of 64.7 mg/kg) in 49 dogs.

dogs' breeds were heterogeneous, with 10 mongrels and 39 dogs representing 21 different pure breeds. A total of 245 blood samples were taken from all dogs ($n = 49$) at time intervals of 5, 15, 30, 60, 90, and 180 min. The measured iohexol concentrations ranged from 16.4 $\mu\text{g/ml}$ to 643.6 $\mu\text{g/ml}$. Iohexol plasma concentrations obtained in all 49 dogs are reported in **Figure 1**.

Population Pharmacokinetics

A two-compartment model best fitted the data, as shown in the plots of the observed iohexol concentration vs. population predicted concentration or vs. individual predicted concentration (**Figure 2**) and in the visual predictive check plot (**Figure 3**). Population value for clearance (θ_{Cl}), central volume of distribution (θ_{V1}), peripheral volume of distribution (θ_{V2}), and intercompartmental clearance θ_Q were estimated and the model included interindividual variability (IIV) on θ_{Cl} , θ_{V1} , and θ_{V2} (**Table 2**). The variability error model was best described by a proportional error ϵ (**Table 2**). The value of the residual error

was 6.17%. The correlations between individual parameters were low (<30%) and were therefore not included in the final Pop Pk model.

Two covariates were included in the final model. They allowed explaining a part of clearance variability. These covariates were centered creatinine value and kidney status defined according to the IRIS score. Covariates were added according to an exponential model. The following equation was used as a covariate model:

$$\ln(Cl) = \ln(\theta_{Cl}) + \theta_1 * 1_{[\text{diseased dogs}]} + \theta_2 * \text{creatinine (mg/dL)} + \eta_{Cl}$$

Here $1_{[\text{diseased dogs}]} = 1$ for dogs with diseased kidney status (CKD+) and 0 for dogs with healthy kidney status (CKD-) and $c_{creatinine}$ is the creatinine centered around an average value.

Optimal Sampling Time

Figure 4 shows the Bland–Altman plot comparing the GFR obtained by our method to the one obtained by Pocar et al. (2019) when using all the available concentrations. On the

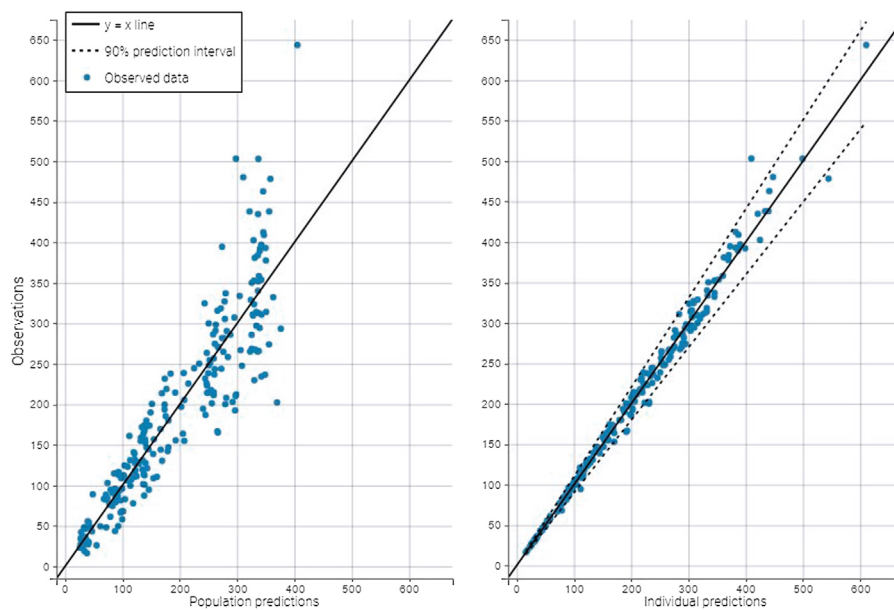


FIGURE 2 | Plots of the observed ichexol concentration ($\mu\text{g/ml}$) vs. population predicted concentration (**left**) or vs. individual predicted concentration (**right**). The points are distributed homogeneously around the identity line showing the model well described the data.

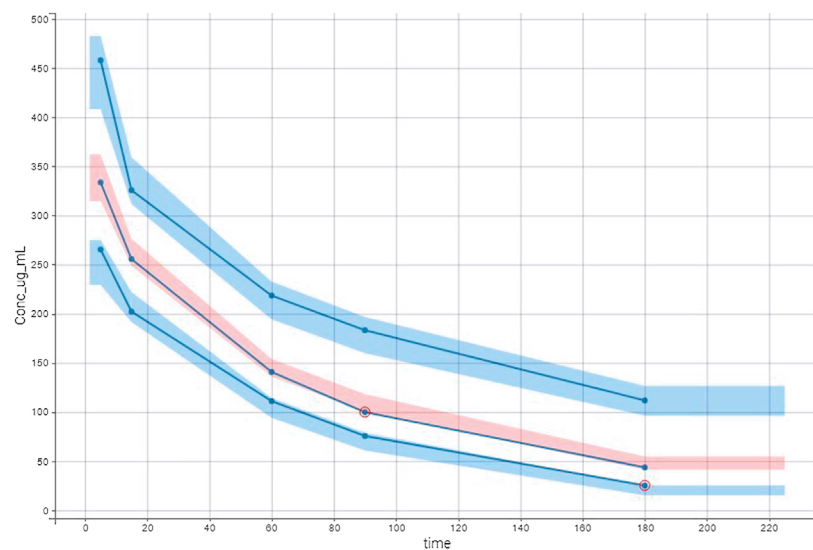


FIGURE 3 | Visual predictive check (VPC) plot was obtained with empirical data (blue lines) and simulated data. Multiple Monte Carlo simulations allowed defining theoretical percentiles (10^{th} , 50^{th} , and 90^{th}) and their prediction interval. Empirical and theoretical percentiles are superposed showing that the model well described the data.

x -axis, the means of the two methods are represented (i.e., reference method by Pocar et al., 2019 and our method based on EBE). On the y -axis, the differences between the two methods are shown. The red line depends on the standard error and represents imprecision. The light blue line represents the mean and therefore the bias. The figure shows that the performances of the GFR estimation

with the previous and our method are the same when all the available times are used.

MSE_K results are plotted in **Figure 5** and are summarized in **Tables 3–5** for the three examples values. The best sampling time depended on the health status and the number of possible samples. When 1 sampling time was available, the best times for clearance calculation were 90 or 120 min for example 1 dogs

TABLE 2 | Synthesis of estimates obtained in the final Pop PK model.

Parameters	Units	Value	SE	RSE (%)
θ_{Cl}	L/min/kg	0.00212	0.00010	4.68
θ_{V1}	L/kg	0.163	0.00661	4.07
θ_{V2}	L/kg	0.058	0.00387	6.64
θ_Q	L/min/kg	0.0034	0.00042	12.21
Covariates				
θ_1 (diseased dogs)		-0.379	0.07002	18.49
θ_2 (creatinine)	dl/mg	-0.421	0.05356	12.72
Variability				
η_{C1}		0.208	0.02255	10.85
η_{V1}		0.248	0.02718	10.95
η_{V2}		0.199	0.05618	28.21
Residual error				
ϵ		0.0617		

(CKD- and creatinine value = 0.98 mg/dl), 150 or 180 min for example 2 dogs (CKD+ and creatinine value = 1.7 mg/dl), and 180 min for example 3 dogs (CKD+ and creatinine = 2.25 mg/dl). When 2 sampling times were available, several sampling times were possible for the three dog examples. Note that for dogs CKD+ and with a high creatinine value (example 3), all the recommended time

combinations included sampling at 180 min. When 3 sampling times were available, several times combinations could be envisaged for dogs of examples 2 and 3, whereas for dogs CKD- and with a low creatinine value (example 1) all combinations gave similar results, except the combination of the three initial sampling times (30, 60, and 90 min).

DISCUSSION

To the author’s knowledge, this is the first study that builds a Pop PK model to estimate iohexol plasma clearance in a population of dogs and by the model, an innovative approach is reported to choose the best sampling time to precisely estimate iohexol clearance and therefore GFR with a reduced number of samples. The study is innovative and useful, considering the constant demand for reliable and easily applicable GFR estimations methods by veterinary practitioners. Nevertheless, the approach and model here reported could be considered a “model” for studies in other species and humans.

No other studies report a Pop PK model to estimate clearance and GFR in dogs, but in humans a recent study by Taubert et al.

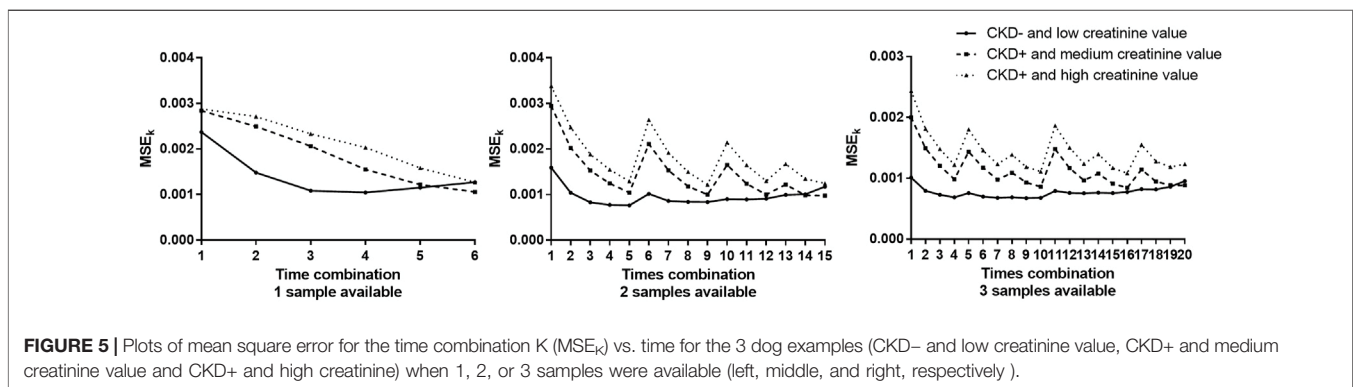
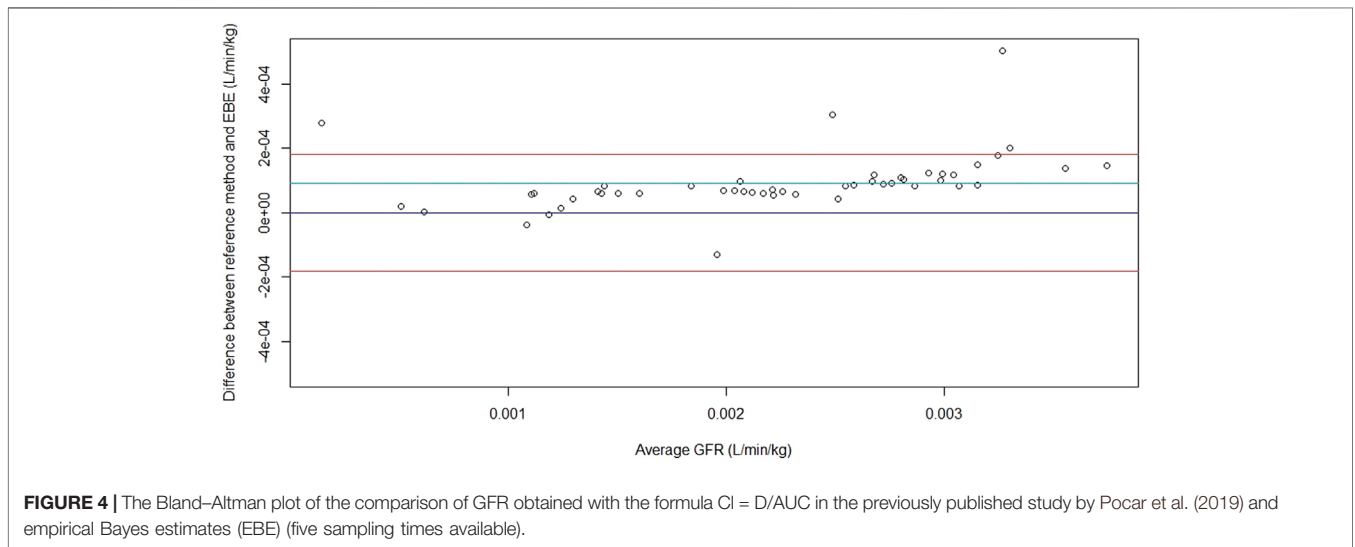


TABLE 3 | Mean square error for the time combination K (MSE_K) results of optimal designs including 1 sample (TC: time combination). The best sampling times for each example of dogs are in red.

TC	1 sampling time	Example 1 (CKD- and creatinine value = 0.98 mg/dl) (x10 ⁻³)	Example 2 (CKD+ and creatinine value = 1.7 mg/dl) (x10 ⁻³)	Example 3 (CKD+ and creatinine value = 2.25 mg/dl) (x10 ⁻³)
		MSE	MSE	MSE
1	30	2.37144	2.83923	2.87982
2	60	1.48213	2.49541	2.71283
3	90	1.08587	2.06094	2.33112
4	120	1.04398	1.55052	2.03204
5	150	1.15137	1.21796	1.58001
6	180	1.27023	1.05704	1.27007

TABLE 4 | Mean square error for the time combination K (MSE_K) results of optimal designs including 2 samples (TC: times combination). The best sampling times for each example of dogs are in red.

TC	2 sampling times (min)	Example 1 (CKD- and creatinine value = 0.98 mg/dl) (x10 ⁻³)	Example 2 (CKD+ and creatinine value = 1.7 mg/dl) (x10 ⁻³)	Example 3 (CKD+ and creatinine value = 2.25 mg/dl) (x10 ⁻³)
		MSE	MSE	MSE
1	30_60	1.59044	2.94597	3.38164
2	30_90	1.04184	2.02553	2.47435
3	30_120	0.8313	1.52744	1.88487
4	30_150	0.77656	1.24404	1.54674
5	30_180	0.76386	1.04572	1.29145
6	60_90	1.01744	2.11078	2.63993
7	60_120	0.8628	1.53112	1.91978
8	60_150	0.84146	1.18311	1.49829
9	60_180	0.83782	1.00331	1.21676
10	90_120	0.90116	1.65281	2.14052
11	90_150	0.89505	1.23837	1.6483
12	90_180	0.91048	1.00323	1.29749
13	120_150	0.99535	1.22089	1.67092
14	120_180	1.00764	0.9865	1.34951
15	150_180	1.17352	0.97719	1.24635

(2018), reports a Pop PK model using a three-compartmental model to better estimate iohexol clearance. These authors support the existence of a third compartment where iohexol rapidly distributes soon after administration and affects the whole concentration–time curve. More recently, Åsberg et al., 2020 reported a Pop PK method to determine iohexol clearance in humans using a two-compartment model.

Similarly, the PK parameters of iohexol in dogs were best described by a two-compartment model with a linear elimination. The different sampling times of our study (till 180 vs. 300 min by Taubert et al., 2018) can have influenced the detection of a third compartment, so as the old age of the patients (>70 years) in Taubert et al., 2018 study. Moreover, to support our model, the interindividual variability was around 20% on all the parameters except intercompartmental clearance that was fixed. Furthermore, all parameters in the model were precisely estimated with percent relative standard errors <15% for the fixed effect and <30% for the standard deviation of the random effects (Table 2). None of the goodness-of-fit plots showed a systematic bias or trend. The intraindividual variability was

around 6%, which is small enough to expect precise Bayesian estimations.

The robustness of the results was strengthened by the inclusion of a varied population of dogs both by their demographical characteristics and by their renal status. Indeed, dogs' weights ranged from 3.9 kg to 46 kg. The values of creatinine and urea varied, respectively, from 0.67 to 14.4 mg/dl and from 16 to 181.4 mg/dl. Finally, female, male, and female neutered dogs were included in the study allowing to study a sex-effect. Furthermore, the Pop PK parameters' estimates were consistent with the data published in our previous work (Pocar et al., 2019) and this supports the reliability of our Pop PK model.

Covariate analysis was performed to identify the influence of various baseline characteristics on the PK of iohexol. Two covariates explained a part of the variability of iohexol elimination clearance: plasma creatinine and kidney status (CKD- or +). The creatinine value as a major covariate was not surprising as both creatinine and iohexol are eliminated by glomerular filtration. The kidney status (CKD- or +) that takes

TABLE 5 | Mean square error for the time combination K (MSE_K) results of optimal designs including 3 samples (TC: times combination). The best sampling times for each example of dogs are in red.

TC	3 sampling times (min)	Example 1 (CKD– and creatinine value = 0.98 mg/dl) (x10 ⁻³)	Example 2 (CKD+ and creatinine value = 1.7 mg/dl) (x10 ⁻³)	Example 3 (CKD+ and creatinine value = 2.25 mg/dl) (x10 ⁻³)
		MSE	MSE	MSE
1	30_60_90	1.01127	2.00212	2.43594
2	30_60_120	0.79361	1.49464	1.81317
3	30_60_150	0.72799	1.20321	1.48077
4	30_60_180	0.68501	0.98346	1.22154
5	30_90_120	0.75675	1.43671	1.80194
6	30_90_150	0.69878	1.17373	1.45919
7	30_90_180	0.67861	0.97652	1.2322
8	30_120_150	0.68581	1.09122	1.38739
9	30_120_180	0.67313	0.93237	1.18603
10	30_150_180	0.67858	0.8623	1.10814
11	60_90_120	0.79057	1.47998	1.86321
12	60_90_150	0.75929	1.1665	1.50283
13	60_90_180	0.75331	0.96534	1.23779
14	60_120_150	0.76469	1.07649	1.396
15	60_120_180	0.75608	0.9122	1.16991
16	60_150_180	0.77419	0.84264	1.08415
17	90_120_150	0.82071	1.14447	1.55208
18	90_120_180	0.81691	0.94613	1.2775
19	90_150_180	0.86003	0.88547	1.18735
20	120_150_180	0.95395	0.884564	1.23236

into account of the creatinine value and different clinical and biological variables was also a significant covariate of iohexol elimination clearance. Urea could have been an interesting covariate as its elimination mechanism is mainly by glomerular filtration. Nevertheless, in this study, it did not appear to explain a part of the elimination clearance variability of iohexol and this could be explained by two reasons. On one hand, urea is less specific than creatinine to indicate kidney disease (Finco and Duncan, 1976). On the other hand, the part of variability on the elimination clearance explained by urea is the same as the one explained by creatinine. Thus, urea appears as a covariate only in the absence of data on creatinine.

Otherwise, the covariate analysis did not reveal the influence of any breed or age on the iohexol PK. Physiologically, age was expected to be a significant covariate due to the progressive decrease of the glomerular filtration rate with age. However, here it did not appear as an influential covariate probably because the age cannot be interpreted without the breed or body size (Kraus et al., 2013). To put in evidence an effect of age, we should have related age to life expectancy. Moreover, the breeds represented in this study were too heterogeneous (mongrels and 21 different pure breeds) to influence the model.

To cope with the need for reliable and feasible GFR estimation methods in the clinical practice, we looked for a method to reduce the number of necessary samples to precisely estimate iohexol clearance, and therefore the GFR, in order to promote its use in the clinics. It was not the definition of an optimal design, which, by definition, requires as many

sampling times as the number of individual PK parameters to estimate. Therefore, after obtaining the model, we studied a methodology to obtain the best sampling times to allow a correct estimation of the iohexol clearance. This methodology was different from the previous methodology already published that used the D optimality and D_s optimality criterion (Mentré et al., 1997; Tod et al., 1998; Fedorov, 2013). Indeed, these criteria focused on determining the best sampling times that minimize the asymptotic evaluation of imprecision of the individual clearance. This approach is relevant when the number of blood sampling performed in the individual under investigation is large. Differently, we wanted to estimate parameters with a maximum of 3 blood samples, but our estimate could be both biased (eta-shrinkage) and imprecise. This was the reason why we used the MSE that combines both imprecision (variance) and bias, and indicates how close the estimator is to the true value (Walther and Moore, 2005).

Elimination clearance was larger in dogs CKD– and with low creatinine value (example 1) than in dogs CKD+ (examples 2 and 3). It was thus expected that the best 1 sampling time for animals CKD– and with a low creatinine value (example 1) was earlier than the one for the other animals. In fact, in our study when experimental design with 1 sampling was considered, the best sampling times were 90 or 120 min for dogs CKD–with the low creatinine value (example 1) and 180 min for dogs CKD+ with the high creatinine value (example 3). Surprisingly, the optimal sampling time for dogs with a creatinine value equal to 1.7 mg/dl was the same as for dogs with a creatinine value equal to 2.25 mg/dl (150 or 180 min). It was probably because the last

sampling time (180 min) was too early for sick dogs. In fact, all dogs CKD+ with the high creatinine value had an iohexol concentration greater than 100 µg/ml at 180 min. These concentration values represented more than 50% of the peak concentration (taken 5 min after the injection) except for one dog for which the 180 min concentration represented 20% of the 5 min concentration. These results showed that the elimination was not ended and that the real optimal experimental design might include times later than 180 min for the sick dogs. These results could also call into question the quality of the parameters estimates provided by the model, especially clearance, but this was not the case, because the distribution of iohexol is very rapid since it diffuses freely through membranes due to its chemical properties. It has been demonstrated that in CKD+ dogs the slope of the iohexol plasma decay curve decreases at three hours (180 min) leading to the formation of an excretion plateau (Lippi et al., 2008). The same authors observed that estimated GFR based on a sampling protocol ending at 180 min shows better correlation with real GFR than protocols including later timing (e.g., 300 or 420 min). Finally, single sampling protocols at 180 min for GFR estimation have been demonstrated to have an acceptable error margin for both healthy and sick dogs (Pocar et al., 2019). Considering the clinical practice, it is important to have a reliable evaluation of iohexol clearance and consequently GFR as soon as possible and within a reasonable time when patients are in the hospital. Thus, although iohexol elimination has not ended, a 180 min sampling time is a useful tool to help the clinicians in detecting kidney disease resulting in the best compromise between the accuracy of GRF estimation and the time advantage for the dog and owner.

When 2 or 3 sampling times were considered, for the dogs CKD+ with medium or high creatinine values (example 2 and 3), the best results were obtained from the combination of times including times far from the administration, as also observed in human transplanted patients, where the optimal combination of time points included concentrations measured at the extreme times (120 and 270 min) (Benz de-Bretagne et al., 2012). For dogs CKD- and with a low creatinine value, the results were more smoothed and many combination times could be considered especially with 3 sampling times, where all except the first can be considered. For these dogs, MSE was not improved when 1, 2, or 3 sampling times were considered, thus, 1 well-chosen sampling time is sufficient to precisely estimate clearance and taking other samples is not necessary. The same observation can be done also for dogs CKD+ and medium or high creatinine values, as, also for these dogs, MSE did not change when combining 1, 2, or 3 sampling times. In summary, before estimating GFR in a dog using iohexol, knowing the creatinine value is essential to choose the best sampling time and to limit costs and save time. Then, the methods to further estimate GFR based on iohexol clearance

and limited sampling times can follow the different steps reported by Pocar et al. (2019).

The method to define the best sampling times could be used with other Pop PK models as long as the model is correctly built, includes covariates to limit the interindividual variability and presents a weak value for the intraindividual variability.

The limited number of dogs in this study may have had an impact on our results for three main reasons: 1) The sample size is directly linked to the representativeness of the sample and thus to the possibility to extrapolate the results to other dogs. As already mentioned, the aim of this article was to use all available and relevant information in a dog to estimate its GFR. We found that plasma creatinine and renal status based on the IRIS score gave information on GFR, but it is not clear if the relationship between GFR and the creatinine/renal status is the same for all dog breeds. A study with only 49 dogs cannot be representative of all dogs breeds, as there exists more than 300 dog breeds. Thus, a study with several thousands of dogs would be necessary to properly document this. 2) The sample size is also limited for the validation of the Pop PK model. While we strictly validated the model according to the recommendations given in the best PK journals for Pop PK model validation, we agree, in view of point 1) that this sample size is not large enough for a population validation. We rely on the results given for the breeds represented in this study, but we cannot exclude that these results would be approximate for other breeds. 3) The article wants to propose a methodology to choose the best sampling times to estimate a dog GFR according to the information available in this dog. The sampling times were chosen so that the MSE was minimal. The sample size has a direct influence on the imprecision of the MSE ($MSE = bias^2 + SD_{\text{imprecision}}^2$) estimation; that is, on the bias and imprecision estimation. To our knowledge, no methods are allowing to estimate *a priori* (before having any preliminary results) the sample size for bias and imprecision estimation in such models. The best published results on this topic (Mentré et al., 1997; Tod et al., 1998; Fedorov 2013; Mentré et al., 2013) are asymptotic (one assumes that the sample size is infinite) and require precise knowledge of the model parameters. Even if the sample size is important for the MSE estimation, the "optimal sampling" times obtained with an imprecise MSE can be expected to be close to the one that would be obtained with larger sample size.

Finally, this work supports a global approach of personalized medicine and its application in human medicine or other veterinary species can be possible, like for example in cats. Cats are low compliant patients and reducing sampling numbers can greatly reduce the animal stress and could make the GFR procedure reasonably feasible in the clinical practice. The only prerequisite of this methodology is to obtain data sufficiently reliable to build a Pop PK model representative of the patient population. Once the model is built, the use of individualized sampling times for each patient allows estimating with precision the GFR.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**, further inquiries can be directed to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The animal study was reviewed and approved by Organismo Preposto al Benessere Animale, OPBA. Written informed consent was obtained from the owners for the participation of their animals in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PP, PS, VB, and PC designed the trial and conducted the experimental phase; SB and DC conducted Pop PK analysis

REFERENCES

- Åsberg, A., Bjerre, A., Almaas, R., Luis-Lima, S., Robertsen, I., Salvador, C. L., et al. (2020). Measured GFR by utilizing population pharmacokinetic methods to determine iohexol clearance. *Kidney Int. Rep.* 5, 189–198. doi:10.1016/j.ekir.2019.11.012
- Benz-de Bretagne, I., Le Guellec, C., Halimi, J. M., Gatault, P., Barbet, C., Alnajjar, A., et al. (2012). New sampling strategy using a bayesian approach to assess iohexol clearance in kidney transplant recipients. *Ther. Drug Monit.* 34, 289–297. doi:10.1097/ftd.0b013e31824a6534
- Bexfield, N. H., Heiene, R., Gerritsen, R. J., Risøen, U., Eliassen, K. A., Herrtage, M. E., et al. (2008). Glomerular filtration rate estimated by 3-sample plasma clearance of iohexol in 118 healthy dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 66–73. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.0035.x
- Bröchner-Mortensen, J. (1972). A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 30, 271–274. doi:10.3109/00365517209084290
- Concordet, D., Léger, F., and Ané, C. (2004). *Population PK/PD analysis*. New York, NY: Marcel Dekker.
- Delanaye, P., Ebert, N., Melsom, T., Gaspari, F., Mariat, C., Cavalier, E., et al. (2016a). Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: how to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin. Kidney J.* 9, 682–699. doi:10.1093/ckj/sfw070
- Delanaye, P., Melsom, T., Ebert, N., Bäck, S.-E., Mariat, C., Cavalier, E., et al. (2016b). Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: why to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin. Kidney J.* 9, 700–704. doi:10.1093/ckj/sfw071
- Ette, E. I., and Williams, P. J. (2004). Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann. Pharmacother.* 38, 1702–1706. doi:10.1345/aph.1d374
- Fedorov, V. V. (2013). *Theory of Optimal Experiments*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science.
- Finco, D. R., and Duncan, J. R. (1976). Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations as indicators of renal dysfunction: a study of 111 cases and a review of related literature. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 168 (7), 593–601.
- Finco, D. R., Braselton, W. E., and Cooper, T. A. (2001). Relationship between plasma iohexol clearance and urinary exogenous creatinine clearance in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 15, 368–373. doi:10.1111/j.1939-1676.2001.tb02331.x
- Gaspari, F., Thakar, S., Carrara, F., Perna, A., Trillini, M., Aparicio, M. C., et al. (2018). Safety of iohexol administration to measure glomerular filtration rate in different patient populations: a 25-year experience. *Nephron* 140, 1–8. doi:10.1159/000489898
- Gleadhill, A., and Michell, A. R. (1996). Evaluation of iohexol as a marker for the clinical measurement of glomerular filtration rate in dogs. *Res. Vet. Sci.* 60, 117–121. doi:10.1016/s0034-5288(96)90004-1
- Goy-Thollot, I., Besse, S., Garnier, F., Marignan, M., and Barthez, P. Y. (2006). Simplified methods for estimation of plasma clearance of iohexol in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 52–56. doi:10.1111/j.1939-1676.2006.tb02823.x
- Heiene, R., and Moe, L. (1998). Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review. *J. Vet. Intern. Med.* 12, 401–414. doi:10.1111/j.1939-1676.1998.tb02143.x
- Kiang, T. K. L., Sherwin, C. M. T., Spigarelli, M. G., and Ensom, M. H. H. (2012). Fundamentals of population pharmacokinetic modelling. *Clin. Pharmacokinet.* 51, 515–525. doi:10.1007/bf03261928
- Kraus, C., Pavard, S., and Promislow, D. E. L. (2013). The size-life span trade-off decomposed: why large dogs die young. *The Am. Naturalist* 181, 492–505. doi:10.1086/669665
- Lefebvre, H. P. (2011). *Renal function testing in Nephrology and urology of small animal*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Lippi, I., Meucci, V., Guidi, G., and Soldani, G. (2008). Glomerular filtration rate evaluation in the dog throughout the plasmatic clearance of iohexol: simplified methods. *Veterinaria* 22, 53–60.
- Lippi, I., Bonelli, F., Meucci, V., Vitale, V., and Sgorbini, M. (2019a). Estimation of glomerular filtration rate by plasma clearance of iohexol in healthy horses of various ages. *J. Vet. Intern. Med.* 33, 2765–2769. doi:10.1111/jvim.15642
- Lippi, I., Perondi, F., Petrini, D., La Fortuna, M. C., Luci, G., Intorre, L., et al. (2019b). Evaluation of glomerular filtration rate estimation by means of plasma clearance of iohexol in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Am. J. Vet. Res.* 80, 525–532. doi:10.2460/ajvr.80.6.525
- Mentré, F., Mallet, A., and Baccar, D. (1997). Optimal design in random-effects regression models. *Biometrika* 84, 429–442. doi:10.1093/biomet/84.2.429
- Mentré, F., Chenel, M., Comets, E., Grevel, J., Hooker, A., Karlsson, M. O., et al. (2013). Current use and developments needed for optimal design in pharmacometrics: a study performed among DDMoRe's European federation of pharmaceutical industries and associations members. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2, e46. doi:10.1038/psp.2013.19
- Nilsson-Ehle, P. (2001). Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate: 15 years' experience in clinical practice. *Electron. J. Int. Fed. Clin. Chem. (Ejifcc)* 13, 48–52.
- Pocar, P., Scarpa, P., Berrini, A., Cagnardi, P., Rizzi, R., and Borromeo, V. (2019). Diagnostic potential of simplified methods for measuring glomerular filtration rate to detect chronic kidney disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 33, 2105–2116. doi:10.1111/jvim.15573
- Polzin, D. J., Osborne, C. A., and Ross, S. J. (2005). "Chronic kidney disease," in *Textbook of veterinary internal medicine*. Editors S. J. Ettinger and E. C. Feldman (St Louis: WB Saunders Co.), 1756–1785.

FUNDING

The research was supported by the University of Milan with a Research Support Plan 2019 (LINEA2_VBORR_2019_AA, Dotazione annuale per attività istituzionali, Finanziamenti d'Ateneo, Piano di Sostegno alla Ricerca).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.634404/full#supplementary-material>

- Sasaki, Y., Iwama, R., Shimamura, S., Katayama, M., Uzuka, Y., Yabe, K., et al. (2015). Estimation of glomerular filtration rate in dogs by a single-blood sample method involving iodixanol. *Am. J. Vet. Res.* 76, 828–835. doi:10.2460/ajvr.76.9.828
- Schwartz, G. J., Furth, S., Cole, S. R., Warady, B., and Muñoz, A. (2006). Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int.* 69, 2070–2077. doi:10.1038/sj.ki.5000385
- Taubert, M., Ebert, N., Martus, P., van der Giet, M., Fuhr, U., and Schaeffner, E. (2018). Using a three-compartment model improves the estimation of iohexol clearance to assess glomerular filtration rate. *Sci. Rep.* 8, 17723. doi:10.1038/s41598-018-35989-x
- Tod, M., Mentré, F., Merlé, Y., and Mallet, A. (1998). Robust optimal design for the estimation of hyperparameters in population pharmacokinetics. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn* 26, 689–716. doi:10.1023/a:1020703007613
- Von Hendy-Willson, V. E., and Pressler, B. M. (2011). An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *Vet. J.* 188, 156–165. doi:10.1016/j.tvjl.2010.05.006
- Walther, B. A., and Moore, J. L. (2005). The concepts of bias, precision and accuracy, and their use in testing the performance of species richness estimators, with a literature review of estimator performance. *Ecography* 28, 815–829. doi:10.1111/j.2005.0906-7590.04112.x

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Baklouti, Concordet, Borromeo, Pocar, Scarpa and Cagnardi. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Supplementary Material S1

Population pharmacokinetic model of iohexol in dog to estimate glomerular filtration rate and optimize sampling time

Sarah Baklouti, Didier Concordet, Vitaliano Borromeo, Paola Pocar, Paola Scarpa, Petra Cagnardi*

*Correspondence: Petra Cagnardi: petra.cagnardi@unimi.it

Materials and Method

Supplementary Material on sampling protocol, iohexol analytical method and GFR estimation as reported in the previous paper by Pocar et al. 2019

Iohexol injection and blood sampling

The protocol was based on an already reported study by Lippi et al. (2008) with some modifications. Briefly, food was withheld from each dog for at least 12 hours before the procedure. Dogs were allowed free access to water throughout the study. Dogs were weighed and indwelling catheters were placed in the right and left cephalic veins. A commercially available iohexol formulation (Omnipaque®, Nycomed Amersham Sorin, Milan, Italy) was used. The nominal dose of iohexol was 64.7 mg/kg, and the exact dose was determined from the difference between the weights of the syringe before and after the injection. Iohexol was injected as a 60-s IV bolus into the catheter in the left cephalic vein. Two mL of blood were directly sampled from the right cephalic vein, transferred to a heparinized tube, and centrifuged at 2000×g for 15 min. Plasma was stored at −30°C until use. Samples were taken 5, 15, 60, 90, and 180 min after injection of the marker.

Iohexol HPLC measurements

Iohexol was determined using a Waters 626 HPLC system with a 996 photodiode array detector (Waters, Milford, MA, USA) (1 spectrum/s; wavelength 200-320 nm, extracting the chromatogram at 254 nm). Iohexol was separated in a Simmetry100 C18 column, 3.5 µm, 2.1 x 150 mm (Waters) using a mixture of CH₃CN and 0.1% orthophosphoric acid in water (3:97, v/v) at a flow rate of 0.3 mL/min. During separation the column was held at 30°C. Standard iohexol (Omnipaque® 350, 755 mg/mL iohexol) was added to untreated dog plasma to obtain the following standard solutions: 5, 20, 50, 200 and 500 µg iohexol/mL. Plasma samples were deproteinized with 5% perchloric acid (1:1, v/v), centrifuged at 11000 g for 10 min at 5°C and 10 µL of supernatants were injected into the HPLC column. Data was processed using Millennium software (Waters). The peak areas of both iohexol isomers were used to calculate the iohexol concentrations and plasma clearance. The method was intra-laboratory validated. The specificity of the method was tested by analysing plasma samples before the iohexol injection. No interfering peaks were observed at the elution times as iohexol isomers. The limit of quantification was 1.80 µg/mL and the assay was linear over the concentration range of 5-500

µg/mL, with an average regression coefficient of 0.99 (n=22). For all calibration curves, the y-intercepts were virtually zero, indicating the absence of endogenous interferences. Precision, expressed as inter-day coefficient of variation (CV %), ranged from 4.4% to 7.8 % and the intra-day CV% from 3.2% to 5.9%. Accuracy ranged from 92% to 116%. For the quantification of iohexol in plasma the combined peak areas of the two isomers (exo- and endo-iohexol) were used.

Calculation of glomerular filtration rate (GFR)

GFR was determined by calculating the rate of iohexol clearance using Phoenix *WinNonlin*® software (version 8.0 - Certara L.P., St. Louis, MO, USA). Plasma clearance was determined with the following formula

$$\text{Clearance} = \text{dose of iohexol injected} / \text{AUC}$$

where AUC is the area under the curve calculated from plasma iohexol disappearance curves after an iv bolus.

GFR values were calculated by plotting the iohexol concentration against the sampling time for five samples (5, 15, 60, 90, and 180 min after iohexol) and AUC was calculated by the trapezoidal method with a non-compartmental pharmacokinetic model (linear log trapezoidal with extrapolation to infinity). Clearance (mL/min) was normalized to body weight (BW) to obtain GFR, which was expressed as mL/min/kg.

References

Lippi I., V. Meucci, G. Guidi, G. Soldani (2008) Glomerular filtration rate evaluation in the dog throughout the plasmatic clearance of iohexol: simplified methods. *Veterinaria*; 22: 53-60.



ARTICLE 2 : “De-shrinking” EBEs: The Solution for Bayesian Therapeutic Drug Monitoring

S. Baklouti, P. Gandia, D. Concordet

Clinical Pharmacokinetics. May. 2022. DOI: 10.1007/s40262-021-01105-y

Dans ce deuxième article, nous avons proposé une méthodologie qui permette de réduire le shrinkage observé lors de l'estimation des PPKI par approche bayésienne.

Plus en détail, l'EBE peut être vu comme un cas particulier d'estimateur Ridge ($\lambda = 1$) (Équation 43).

$$\hat{\varphi}_\lambda = \operatorname{arginf} \left[\sum_j |t_j \in T \frac{(y_j^* - f(t_j, \varphi^*))^2}{g(t_j, \varphi^*)^2} + \ln g^2(t_j, \varphi^*) + \lambda (\ln \varphi^* - \ln A\hat{\theta})' \hat{\Omega}^{-1} (\ln \varphi^* - \ln A\hat{\theta}) \right]$$

Équation 43

Nous avons simulé un grand nombre de paramètres pharmacocinétiques individuels et avons calculé les estimateurs Ridge correspondants. Pour un λ donné, la comparaison des paramètres PK simulés et de leur estimateur Ridge permet de corriger le shrinkage grâce à l'estimation d'une fonction, dénommée Γ_λ . La fonction Γ_λ a été choisie comme étant un ensemble de fonctions polynomiales.

Le choix du meilleur lambda a été fait par minimisation d'un critère de moindres carrés, critère permettant de minimiser à la fois le biais et l'imprécision de l'estimateur Ridge (Équation 44).

$$\hat{\lambda} = \operatorname{arginf}_\lambda \sum_{k=1}^K [\varphi_{Cl_k}^* - \Gamma_\lambda(\hat{\varphi}_{Cl_k}^*(\lambda))]^2 \quad \text{Équation 44}$$

Les valeurs de λ et Γ_λ sont propres à chaque situation (i.e. elles varient en fonction des conditions expérimentales, à savoir le schéma d'administration, les temps d'échantillonnage, les valeurs de covariables...). Comme preuve de concept, cette méthodologie a été appliquée à 2 médicaments : l'lohexol, un produit de contraste iodé utilisé pour évaluer la clairance de filtration glomérulaire et l'Isavuconazole, un antifongique azolé utilisé pour traiter les infections fongiques invasives.

Le modèle qui décrit la pharmacocinétique de l'lohexol est un modèle bicompartimental. La variabilité inter-individuelle inexplicée est comprise entre 20 et 30% pour tous les paramètres pharmacocinétiques, excepté la clairance inter-compartimentale qui est fixée. La variabilité résiduelle est de 6.17%.

Le modèle qui décrit la pharmacocinétique de l'Isavuconazole est un modèle bicompartimental. La variabilité inter-individuelle inexplicée est comprise entre 40% et 50% pour la clairance d'élimination et le volume de distribution périphérique et est fixée pour la clairance inter-compartimentale et le volume de distribution central. La variabilité résiduelle est de 20.5%.

L'application de notre méthode a permis de diminuer le shrinkage global de l'Iohexol et de l'Isavuconazole de, respectivement, 20 % et 8%.

Pour conclure, cette méthode propose une correction du shrinkage individuel applicable pour tous les patients et dans toutes les situations. De plus, comme l'EBE correspond à un cas particulier de cette méthode ($\lambda = 1$, $\Gamma = 1$), par construction, notre estimateur ne peut fournir des résultats moins bons que ceux des EBE.



“De-Shrinking” EBEs: The Solution for Bayesian Therapeutic Drug Monitoring

Sarah Baklouti^{1,2} · Peggy Gandia^{1,2} · Didier Concordet¹

Accepted: 20 December 2021 / Published online: 4 February 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Background Therapeutic drug monitoring (TDM) aims at individualising a dosage regimen and is increasingly being performed by estimating individual pharmacokinetic parameters via empirical Bayes estimates (EBEs). However, EBEs suffer from shrinkage that makes them biased. This bias is a weakness for TDM and probably a barrier to the acceptance of drug dosage adjustments by prescribers.

Objective The aim of this article is to propose a methodology that allows a correction of EBE shrinkage and an improvement in their precision.

Methods As EBEs are defined, they can be seen as a special case of ridge estimators depending on a parameter usually denoted λ . After a bias correction depending on λ , we chose λ so that the individual pharmacokinetic estimations have minimal imprecision. Our estimate is by construction always better than EBE with respect to bias (i.e. shrinkage) and precision.

Results We illustrate the performance of this approach with two different drugs: iohexol and isavuconazole. Depending on the patient’s actual pharmacokinetic parameter values, the improvement given by our approach ranged from 0 to 100%.

Conclusion This innovative methodology is promising since, to the best of our knowledge, no other individual shrinkage correction has been proposed.

Key Points

This study provides a methodology to suppress the individual shrinkage of the usual individual estimates of the pharmacokinetic parameters (empirical Bayes estimate).

This method decreases the estimate's imprecision.

The use of this methodology is illustrated for the estimations of the individual pharmacokinetic parameters of isavuconazole and iohexol.

1 Introduction

Therapeutic drug monitoring (TDM) is used for some drugs to control drug exposure by choosing an appropriate dosage regimen (i.e. drug dosage and frequency of administration) [1].

Classical TDM checks whether or not a concentration is within a concentration range if measured at a predefined time and considers the exposure (i.e. the area under the curve) to be abnormal when the concentration is outside this range. It is very simple to use in practice. However, this classical TDM assumes a perfect correlation between the measured concentration and the associated exposure, which is not the case for all patients. Indeed, two patients could have two very similar concentrations for two samples collected at the same time and still have different pharmacokinetic profiles and hence different exposures. Interpreting a measured concentration without considering the physio-pathological characteristics of the patients on the one hand and by referring to the same range of concentrations for all patients on the other hand can lead to inappropriate dose adjustments. The use of a population pharmacokinetic (PPK) model to analyse the concentrations allows a better evaluation of the patient's

✉ Didier Concordet
didier.concordet@envt.fr

¹ INTHERES, UMR 1436, INRAE, ENVT, Université de Toulouse, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 23 chemin des Capelles, B.P. 87617, 31076 Toulouse Cedex 3, France

² Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie Clinique, Institut Fédératif de Biologie, CHU de Toulouse, Toulouse, France

exposure than classic TDM, through an estimation of their own pharmacokinetic parameters [2, 3, 4]. These estimates are generally the empirical Bayes estimates (EBEs), computed by assuming that all the PPK model parameters are known without any imprecision [5, 6].

Unfortunately, EBEs can suffer from shrinkage [7]. Shrinkage is an average deviation of the individual pharmacokinetic (IPK) parameter estimate toward the population mean. Because shrinkage is a kind of bias (i.e. a systematic deviation), it should be possible to remove it. For example, Lavielle and Riba [8] proposed a method to limit the shrinkage when validating a PPK model. In the case of TDM, the problem is not an average but an individual deviation, so-called individual shrinkage. This individual shrinkage is specific to each patient (i.e. to their own pharmacokinetic parameter values), to the time when the blood samples are collected, and to the population's parameter values; this is why it is not usually removed [9].

Instead, an average shrinkage is provided for each pharmacokinetic parameter after a PPK model analysis. Usually this shrinkage is expressed as a percentage. When this average shrinkage is large, the general recommendation is to discard or at least not trust the IPK parameters calculated for a patient from only a few concentrations [9, 10]. Thus, a large shrinkage can be a limitation of TDM based on the estimation of the IPK parameters, but it is not the only one. Indeed, it has been shown [11–14] that it is not reasonable to expect a precise estimation of the pharmacokinetic parameters for a patient with only a few concentrations obtained from the patient, even using an optimal sampling strategy [15, 16, 17]. Even without any shrinkage, several combinations of pharmacokinetic parameters can lead to the drug concentrations observed in a patient. One way to quantify this imprecision is thus the length of the interval, or more generally, the volume of the prediction region of all the possible values of pharmacokinetic parameters that are consistent with the observed concentrations. This imprecision is intrinsic to the way the IPK parameters are estimated; in other words, this imprecision is intrinsic to the EBEs. Using the EBEs to estimate the IPK parameters cannot therefore lead to any significant improvements.

The purpose of this work is to propose an estimate of IPK parameters with no shrinkage and with less imprecision than the EBEs.

2 Materials and Methods

2.1 Models and Notations

When a PPK analysis is performed, a model describing the evolution of concentrations over time is used. This model is often written as in Eq. (1).

$$\begin{cases} Y_{ij} = f(t_{ij}; \varphi_i) + g(t_{ij}; \varphi_i; b) \varepsilon_{ij} \text{ where } \varepsilon_{ij} \sim_{iid} \mathbb{N}(0, 1) \\ \varphi_i = h(\eta_i, \theta, A_i) \text{ where } \eta_i \sim_{iid} \mathbb{N}(0, \Omega) \end{cases} \quad (1)$$

where Y_{ij} is the j th concentration measured in individual i at the time t_{ij} , φ_i is a vector containing the individual pharmacokinetic parameters for the i th individual, f and g are two known functions, ε_{ij} is the j th residual error for individual i at the time t_{ij} assumed to be independent of φ_i , h is a known function usually assumed to be $h(\eta_i, \theta, A_i) = A_i \theta e^{\eta_i}$, A_i is a known matrix of covariates of the i th individual, θ is a fixed effect vector, η_i is the vector of the random effects involved in inter-individual variability for the i th individual, Ω is the variance–covariance matrix of the η_i s, and b is the vector of the parameters involved in the residual error model.

Data analysis with a PPK model as described by Eq. (1) provides estimates of θ , Ω , and b , respectively denoted by $\hat{\theta}$, $\hat{\Omega}$, and \hat{b} . Of course, these estimates are imprecise. However, we will not take into account this uncertainty. In other words, herein, we consider these estimates to be fixed.

Once the model has been created and validated, it can be used daily for hospitalised patients. So, let us consider the concentrations $(Y_j)_{j=1, \dots, n}$ observed at the time $(t_j)_{j=1, \dots, n}$ for a hospitalised patient with covariates A for whom TDM is requested. TDM should be based on the patient's IPK parameters $\varphi = h(\eta, \hat{\theta}, A)$, which are unknown when the blood sample is performed. However, a prediction of φ can be computed using both population parameters of the model and the patient's concentrations $(Y_j)_{j=1, \dots, n}$.

A classical predictor of φ is the EBE obtained as $\hat{\varphi} = h(\hat{\eta}, \hat{\theta}, A)$, where (Eq. 2)

$$\hat{\eta} = \underset{\eta}{\operatorname{argsup}} P(\eta | Y_1, \dots, Y_n) \quad (2)$$

In a more detailed manner (Eq. 3),

$$\hat{\eta} = \underset{\eta}{\operatorname{arginf}} \underbrace{\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \frac{(Y_j - f(t_j, h(\eta, \hat{\theta}, A)))^2}{g^2(t_j, h(\eta, \hat{\theta}, A), \hat{b})} + \ln g^2(t_j, h(\eta, \hat{\theta}, A), \hat{b})}_{(T1)} + \underbrace{\frac{1}{n} \eta' \hat{\Omega}^{-1} \eta}_{(T2)} \quad (3)$$

The first term ($T1$) of the previous equation is a least squares term. The second term ($T2$) corresponds to a penalty. It penalises values deviating far from the population average.

In Eq. (3), when n increases, $T2$ decreases, whereas $T1$ tends towards a fixed value. In this case, the patient's concentrations govern the φ prediction and the shrinkage should be low. By contrast, when n is low, $T2$ dominates $T1$ and the population parameters dominate the prediction, i.e. the η is closer to the population mean 0 than it should be. In this case, one can expect $\hat{\eta}$ to be “shrunk” toward 0. Equation (3) can be interpreted as a special case of a criterion giving a ridge estimator, defined as (Eq. 4):

$$\hat{\eta}(\lambda) = \operatorname{arginf}_{\lambda} \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \frac{(Y_j - f(t_j, h(\eta, \hat{\theta}, A)))^2}{g^2(t_j, h(\eta, \hat{\theta}, A), \hat{b})} + \ln g^2(t_j, h(\eta, \hat{\theta}, A), \hat{b}) + \lambda \frac{1}{n} \eta' \hat{\Omega}^{-1} \eta. \quad (4)$$

Actually, $\text{EBE}(\varphi) = \hat{\varphi}(1) = h(\hat{\eta}(1), \hat{\theta}, A)$.

The only difference between Eqs. (3) and (4) is the presence of λ in T2. If the predictions $\hat{\varphi}(\lambda)$ of φ were good, $\hat{\varphi}(\lambda)$ should be close to φ , which is unknown. To circumvent this difficulty (i.e. φ being unknown), we evaluate the distance between $\hat{\varphi}(\lambda)$ and φ using simulations by proceeding as follows:

1. A set of K vectors $\eta_1^*, \eta_2^*, \dots, \eta_K^*$ are simulated where $\eta_k^* \sim_{iid} \mathbb{N}(0, \hat{\Omega})$ for $k \in 1, \dots, K$. Then, for each $k \in 1, \dots, K$, $\varphi_k^* = h(\eta_k^*, \hat{\theta}, A)$ are computed.
2. For each $k \in 1, \dots, K$, $Y_{kj}^* = f(t_j; \varphi_k^*) + g(t_j; \varphi_k^*, \hat{b}) \varepsilon_j^*$ are simulated where $\varepsilon_j^* \sim_{iid} \mathbb{N}(0, 1)$, for $j = 1, \dots, n$.
3. For a given λ , one computes $\hat{\eta}_k^*(\lambda)$ from Eq. (4) by using Y_{kj}^* instead of Y_j .

In other words, for a vector A containing covariate values for a hospitalised patient, it is possible to simulate K different sets of IPK parameters (φ_k^*) (line 1). For each set of IPK parameters, it is possible to simulate concentrations (Y_{kj}^*) at the same sampling times as those of the hospitalised patient (line 2). From these concentrations Y_{kj}^* , it is possible to estimate IPK parameters ($\hat{\eta}_k^*(\lambda)$) thanks to a Newton–Raphson algorithm (Eq. 4) for a given λ (line 3). Therefore, for K simulated patients, we have actual IPK parameters (η_k^*) and predicted IPK parameters ($\hat{\eta}_k^*(\lambda)$) (line 3).

Once this $\hat{\eta}_k^*(\lambda)$ is obtained, one can compute $\hat{\varphi}_k^*(\lambda) = h(\hat{\eta}_k^*(\lambda), \hat{\theta}, A)$. We can see whether $\hat{\varphi}_k^*(\lambda)$ is a good predictor of φ_k^* by drawing φ_k^* as a function of $\hat{\varphi}_k^*(\lambda)$ or equivalently η_k^* as a function of $\hat{\eta}_k^*(\lambda)$. If it is a good predictor, the points should be concentrated around the first bisector line. Unfortunately, there may exist a systematic departure from this line, signalling a bias. This is why we look for a function $\Gamma \in \mathcal{L}$, which minimises the distance between the vectors η^* and $\Gamma(\hat{\eta}^*(\lambda))$ (Eq. 5):

$$\Gamma_{\lambda} = \operatorname{arginf}_{\Gamma \in \mathcal{L}} \sum_{k=1}^K \left\| \eta_k^* - \Gamma(\hat{\eta}_k^*(\lambda)) \right\|^2. \quad (5)$$

Depending on the space \mathcal{L} where the Γ functions are to be found, there should exist at least one function Γ_{λ} so that the minimum is reached. There exist many possible choices for \mathcal{L} . As any continuous functions can be locally approximated by polynomials, we chose \mathcal{L} as the set of the local polynomial functions. This polynomial function can be estimated, for example, by locally estimated scatterplot smoothing

(LOESS) regression. Next, we look for the value $\hat{\lambda}$, so that (Eq. 6):

$$\hat{\lambda} = \operatorname{arginf}_{\lambda} \sum_{k=1}^K \left\| \eta_k^* - \Gamma_{\lambda}(\hat{\eta}_k^*(\lambda)) \right\|^2. \quad (6)$$

Because $\lambda \in \mathbb{R}^+$, Eq. (6) can be solved by looking for lambda in an adaptive discretisation of $]0; \lambda_{\max}]$. For the practical implementation, λ_{\max} can be chosen close to 10.

At the end of these two optimisation steps, the best prediction with respect to the mean square error of their actual η for all patients having the same characteristics (i.e. same covariates values) and the same sampling times, is given by $\Gamma_{\hat{\lambda}}(\hat{\eta}(\hat{\lambda}))$. Obviously, this predictor is not exact: several values from the same population correspond to a given value of $\hat{\eta}(\hat{\lambda})$ obtained from the hospitalised patient (blue double arrow in Fig.1). The length of this range can be used as a prediction interval of $P(\eta^* | \Gamma_{\hat{\lambda}}(\hat{\eta}^*(\hat{\lambda})))$ and so the uncertainty of the η^* estimation. A more traditional way of evaluating this uncertainty is to compute empirically a 95% prediction interval defined as the 2.5 and 97.5% percentiles of the η^* s corresponding to the $\hat{\eta}(\hat{\lambda})$ obtained from the patient of interest. The way to build these intervals (regression quantile methods) is not discussed in this article.

These ideas can be illustrated by the graph as shown in Fig. 1. To simplify, we concentrate on the component of η_k^* linked to the clearance of the drug. We denote $\eta_{Cl,k}^*$ the k th simulated η for the clearance and we restrict Γ_{λ} as a function of clearance only.

The graph in Fig. 1 can be disturbing because intuitively, we would tend to represent the predicted values as a function of the simulated/true values. However, the aim is to minimise the difference between the true value of η_{Cl} and its prediction (i.e. between η_{Cl}^* and $\Gamma_{\lambda}(\hat{\eta}_{Cl,k}^*(\lambda))$). This presents itself as a classic nonlinear regression problem, in which we minimise the vertical distance between a point and its predictor.

A crude but global evaluation of the improvement that can be obtained using our prediction instead of the usual EBE can be computed by Eq. (7):

$$\text{Improv} = 1 - \frac{\sum_{k=1}^K \left[\eta_{Cl,k}^* - \Gamma_{\hat{\lambda}}(\hat{\eta}_{Cl,k}^*(\hat{\lambda})) \right]^2}{\sum_{k=1}^K \left[\eta_{Cl,k}^* - \hat{\eta}_{Cl,k}^*(1) \right]^2}. \quad (7)$$

This non-negative quantity evaluates how much closer our prediction $\Gamma_{\hat{\lambda}}(\hat{\eta}_{Cl,k}^*(\hat{\lambda}))$ is to the actual $\eta_{Cl,k}^*$ than is the EBE ($\lambda=1$) given by $\hat{\eta}_{Cl,k}^*(1)$. When this improvement is close to 0, the EBE and our predictor are close. As a consequence, our predictor does not improve the estimation of the individual pharmacokinetic parameter. On the contrary, any positive improvement shows that our predictor is better than

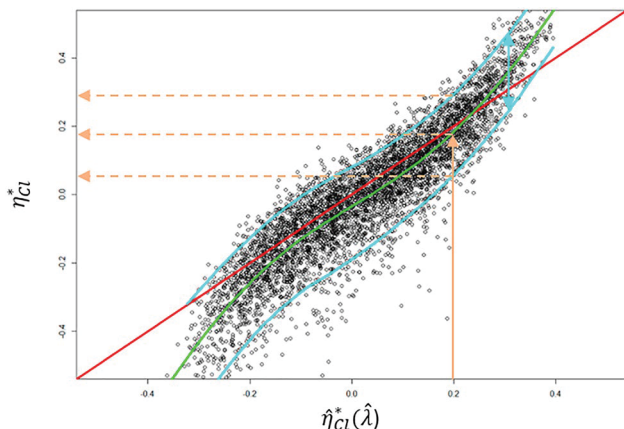


Fig. 1 The y-axis represents the η_{Cl}^* that have been used to simulate the concentrations; the x-axis contains the $\hat{\eta}_{Cl}^*(\hat{\lambda})$ obtained from the procedure described in section 2.1. The red line is the first bisector line. For a patient P, having a clearance individual random effect, denoted by $\eta_{Cl,P}^*$, far below or above zero or, equivalently, an individual pharmacokinetic parameter far from the typical value, there is a systematic error. The systematic error is represented on the plot by the distance of the green curve from the red curve. The green curve represents $\Gamma_{\hat{\lambda}}(\hat{\eta}_{Cl}(\hat{\lambda}))$. The blue band is the 95% prediction interval. Its width, for a given $\hat{\eta}_{Cl,P}(\hat{\lambda})$ (i.e., for a given patient) gives an evaluation of the imprecision of our method

the EBE. This indicator is a global evaluation that does not give any information on any specific patient located in a specific area of the green curve in Fig. 1.

We also provide estimates of the shrinkage for the EBE and for the estimator that we propose and determine the prediction of the shrinkage based on the method proposed by Combes et al. [14].

Finally, from this prediction, we deduce a prediction for IPK parameters, φ as (Eq. 8):

$$\hat{\varphi} = h(\Gamma_{\hat{\lambda}}(\hat{\eta}_{Cl}(\hat{\lambda})), \hat{\theta}, A). \quad (8)$$

Once lambda ($\hat{\lambda}$) and gamma ($\Gamma_{\hat{\lambda}}$) are defined, they are used to improve predictions made for a given patient (Eq. 8). In a more detailed manner, when we have concentration(s) (Y_1, \dots, Y_n) available for a patient P, simulations allow to compute $\hat{\lambda}$ and $\Gamma_{\hat{\lambda}}$. Next, Eq. (4) is solved using the concentrations (Y_1, \dots, Y_n) observed in the patient and with $\hat{\lambda}$ computed at the previous step instead of λ .

From this computation, we obtain $\hat{\eta}_{Cl,P}(\hat{\lambda})$ and therefore $\Gamma_{\hat{\lambda}}(\hat{\eta}_{Cl,P}(\hat{\lambda}))$, which is the de-shrunk estimate of its clearance individual random effect. By taking into account the imprecision observed during the simulations, it is also possible to define the prediction interval from which the individual pharmacokinetic parameter is estimated.

For example, we estimate a $\Gamma_{\hat{\lambda}}(\hat{\eta}_{Cl,P}(\hat{\lambda}))$ for patient P equal to 0.2. Figure 1 shows that the true median value for

the individual pharmacokinetic parameter is 0.18 and the prediction interval is between 0.05 and 0.29.

2.2 Simulations Study

Datasets were simulated using R version 3.5.2.

This methodology was applied to two different models from the literature. The performance evaluation of the proposed methodology was performed on 5000 subjects simulated by the models described in the corresponding articles.

Usually, it is necessary to perform K simulations for each subject; a subject being defined by its sampling times t_j and its covariate values A . Since we simulated patients with exactly the same sample times and covariate values, $K = 5000$ simulations could be used for all simulated patients.

For the rest of this work, we focus on clearance that controls exposure and use only one concentration to estimate individual clearance as per hospital practice.

For each drug tested, the sampling times were chosen in line with the model itself (i.e. sampling times used for the model construction) and according to a clinical practicability allowing a later clinical use of this methodology.

2.2.1 First Model

The first model used relates to the pharmacokinetics of iohexol in dogs [18]. This molecule allows establishment of the glomerular filtration rate (GFR). As it is an exogenous molecule eliminated mainly by glomerular filtration, its clearance represents GFR. The model was built from iohexol pharmacokinetic data in 49 dogs. Each kinetic profile includes five points (i.e. 5, 15, 60, 90, and 180 min).

The PPK model is a two-compartment model parameterised with clearances and volumes. This implies the f function of the first equation. The g function was chosen as $g(t, \varphi, b) = bf(t, \varphi)$.

Part of the clearance variability is explained by two covariates: the health status and the plasma creatinine concentration. Health status is a dichotomous covariate defined on the basis of the International Renal Interest Society (IRIS). The plasma creatinine concentration is a continuous covariate.

This results in the h function of Eq. (1) being such that

$$\begin{aligned} \ln(\varphi) &= \ln(h(\eta, \theta, A)) \\ &= \ln(Cl, V_c, V_p, Q) \\ &= (\ln(\theta_{Cl}) + \theta_1 1_{[\text{status}]} + \theta_2 \text{creat} + \eta_{Cl}, \ln(\theta_{V_c}) + \eta_{V_c}, \\ &\quad \ln(\theta_{V_p}) + \eta_{V_p}, \ln(\theta_Q)). \end{aligned}$$

Table 1 Population pharmacokinetic parameters of iohexol published by Baklouti et al. [18]

	Value
Parameters	
$\hat{\theta}_{Cl}$	0.00432 L/min/kg
$\hat{\theta}_{V_c}$	0.163 L/kg
$\hat{\theta}_{V_p}$	0.0584 L/kg
$\hat{\theta}_Q$	0.00336 L/min/kg
Covariates	
$\hat{\theta}_1$	- 0.345
$\hat{\theta}_2$	- 0.517 dL/mg
Standard deviation of	
$\eta = (\eta_{Cl}, \eta_{V_p}, \eta_{V_c})$	
$\hat{\omega}_{Cl}$	0.207
$\hat{\omega}_{V_c}$	0.249
$\hat{\omega}_{V_p}$	0.213
Residual error	
Proportional	6.12%

The indicator function $1_{[status]} = 1$ for a diseased individual and 0 otherwise (Table 1).

The variance–covariance matrix Ω of $\eta = (\eta_{Cl}, \eta_{V_c}, \eta_{V_p})$ is assumed to be a diagonal matrix.

The dose chosen to perform the simulation is equal to 1600 mg. This corresponds to the average dose that was used to build the PPK model in the study by Baklouti et al. [18]. Similarly, we performed the simulations with sick dogs with a plasma creatinine level of 2.25 mg/dL that roughly corresponds to the average concentration reported in diseased animals [18].

We tested this methodology when a single sample is available at 180 min, corresponding to the best sampling time as identified in the study by Baklouti et al. [18].

2.2.2 Second Model

The second model relates the pharmacokinetics of isavuconazole [19]. This molecule is used in the treatment of invasive fungal infections. The model was built from 471 concentrations obtained from 79 patients.

The PPK model has two compartments. The error model for residual variability is a proportional error. Two covariates are included in the model, body mass index (BMI) and sex. BMI explains a part of peripheral distribution volume variability, and sex explains a part of clearance variability.

This results in the h function of Eq. (1) being such that

Table 2 Population pharmacokinetics model of isavuconazole published by Wu et al. [19]

Parameters	Value
$\hat{\theta}_{Cl}$	4.28 L/h
$\hat{\theta}_{V_c}$	57.6 L
$\hat{\theta}_{V_p}$	468 L
$\hat{\theta}_Q$	37.4 L/h
Covariates	
$\hat{\theta}_1$ (sex on clearance)	2.73 L/h
$\hat{\theta}_2$ (BMI on V_p)	39.7 L
Standard deviation of	
$\eta = (\eta_{Cl}, \eta_{V_p})$	
$\hat{\omega}_{Cl}$	0.461
$\hat{\omega}_{V_p}$	0.444
Residual error	
Proportional	20.5%

BMI body mass index, V_p peripheral volume of distribution

$$\begin{aligned} \ln(\varphi) &= \ln(h(\eta, \theta, A)) \\ &= \ln(Cl, V_c, V_p, Q) \\ &= (\ln(\theta_{Cl} \times (1 - 1_{[sex]}) + \theta_1 \times 1_{[sex]}) + \eta_{Cl}, \ln(\theta_{V_c}), \\ &\quad \ln(\theta_{V_p} + \theta_2 \times (BMI - 25.38) + \eta_{V_p}, \ln(\theta_Q))). \end{aligned}$$

The indicator function $1_{[sex]} = 1$ for a man and 0 for a woman (Table 2).

The dose in the simulation was 200 mg, which corresponds to the standard dose administered in hospital. The covariate value for the BMI was 25.4 kg/m², corresponding to the average value found in the study [19]. The mean clearance selected was the clearance for men because the model was constructed with a majority of men.

The sampling time selected to perform simulations was 195 h because this is when steady state is reached and TDM can be proposed [20].

3 Results

The results for simulated and predicted random effects on clearances are represented in Fig. 2. Figure 2a and b show the results for iohexol, and the Fig. 2c and d are for isavuconazole. On all plots, the vertical axis corresponds to η_{Cl}^* . The horizontal axis represents the EBEs (i.e. $\hat{\eta}_{Cl}^*(1)$) on the left plots (a and c) and $\hat{\eta}_{Cl}^*(\hat{\lambda})$ on the right plots (b and d). Therefore, the left plots correspond to the results before shrinkage correction, and the right plots show the results obtained after our corrections. For the two tested models,

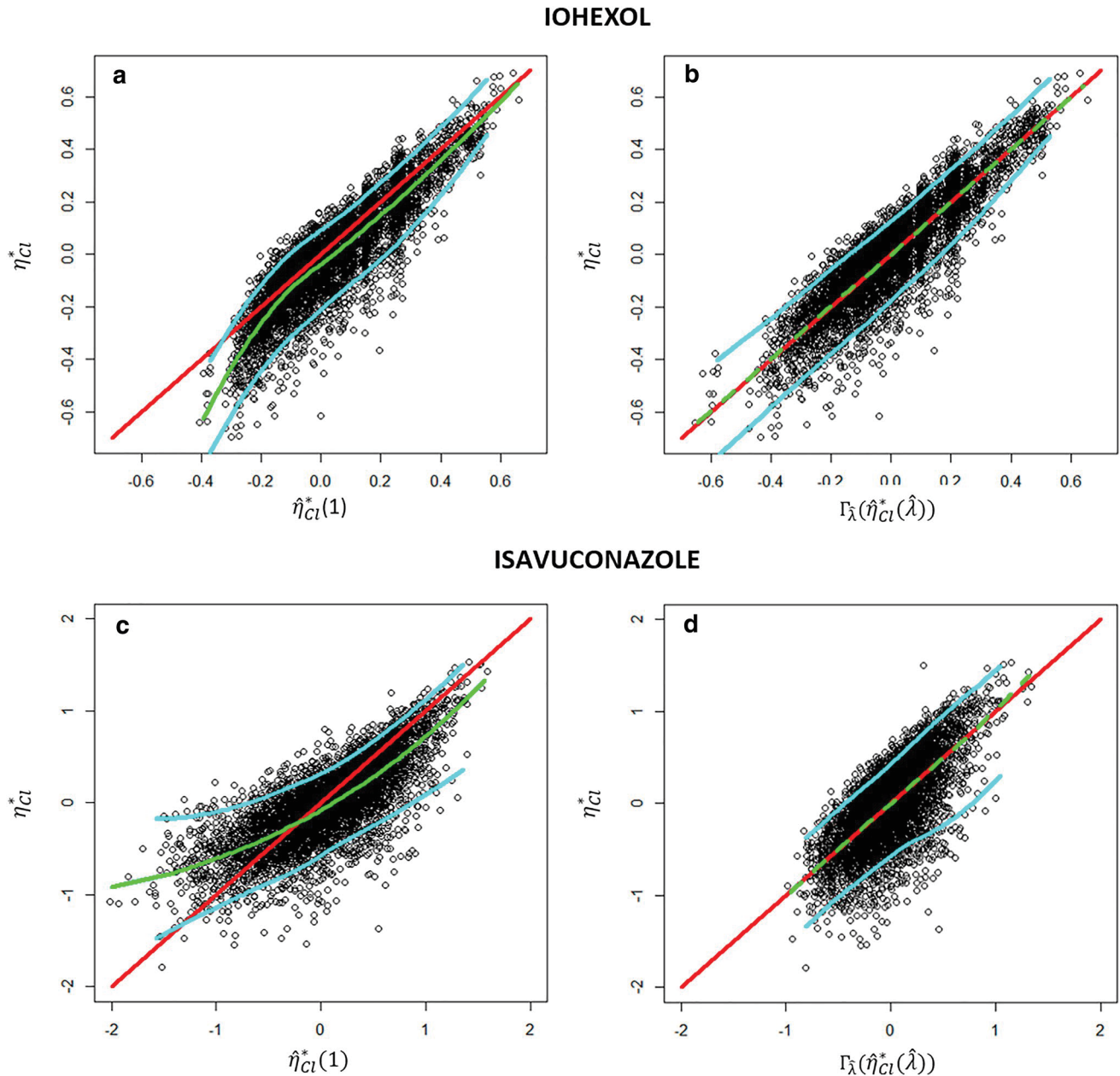


Fig. 2 Graphical representation of η_{Cl}^* as a function of $\hat{\eta}_{Cl}^*(1)$ (i.e. empirical Bayes estimate for clearance) (left) and of η_{Cl}^* as a function of $\Gamma_{\hat{\lambda}}(\hat{\eta}_{Cl}^*(\hat{\lambda}))$ (right). The red curves represent the first bisector, the

green curve represents the regression line, and the blue curves represent the prediction interval. After correction, the point clouds are refocused on the first bisector

the $\hat{\lambda}$ value is different from 1 (iohexol $\hat{\lambda} = 0.017$; isavuconazole $\hat{\lambda} = 0.059$), so $\hat{\eta}_{Cl}^*(\hat{\lambda})$ are different from the $\hat{\eta}_{Cl}^*(1)$ and therefore from the EBEs. The difference between the median curve (obtained using LOESS regression) in green and the first bisector line in red represents the shrinkage.

Figure 2a and c shows that estimations of the IPK parameters provided by EBEs are not good: they are biased (i.e. the two clouds of points are not centred on the first bisector) and imprecise (i.e. the two clouds are thick).

Figure 2a (iohexol) shows that EBEs overestimated the IPK parameters, particularly for the lowest IPK parameter values. In this case, elimination clearance is overestimated and an unjustified dose increase is applied. Conversely, for isavuconazole, elimination clearance is underestimated for the lowest values, leading to an unjustified dose reduction. Thus, for drugs with a narrow therapeutic range, this kind of mistake can be detrimental to the patient; this means a therapeutic failure or, conversely, increased toxicity.

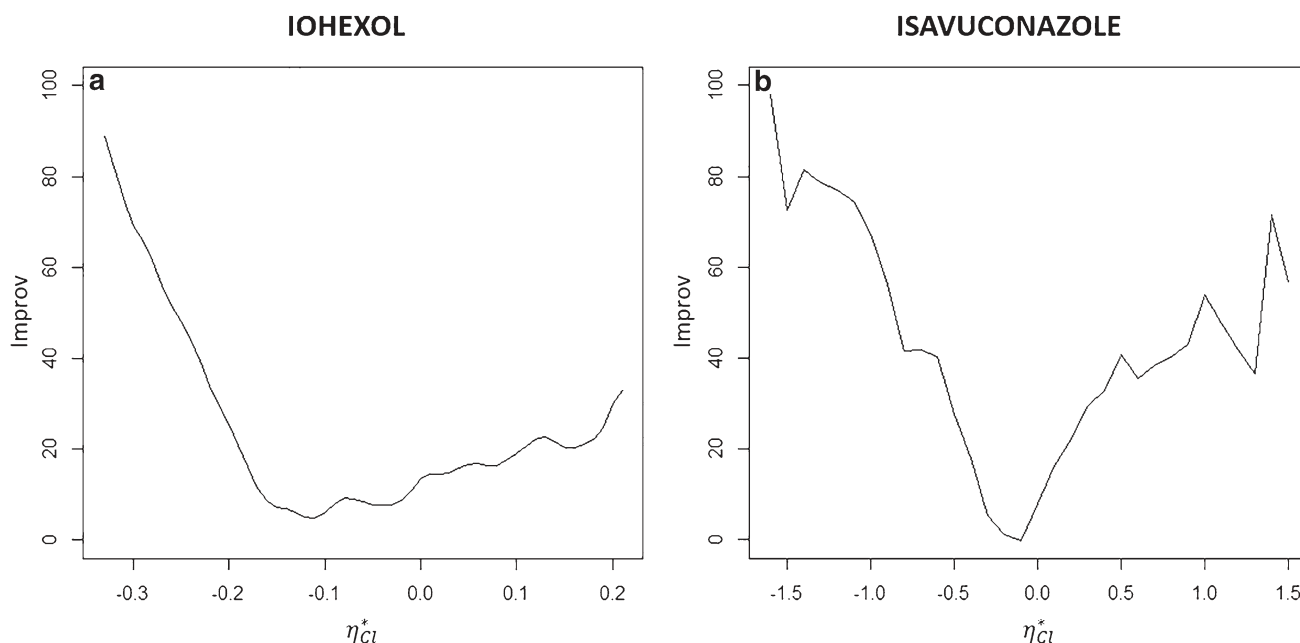


Fig. 3 Graphical representation of the evolution of “Improv” of iohexol and isavuconazole. Improvement is much more important for values far from the average than for values close to the mean. The improvement of the estimates following the correction of the empirical Bayes estimate is therefore not always the same. So, this meth-

odology does not provide a great correction for patients who have a pharmacokinetic profile close to the average. However, for pharmacokinetic profiles far from average pharmacokinetic profiles (i.e. patients for whom therapeutic drug monitoring is usually indicated), this methodology greatly improves results

Surprisingly, it can be seen that, for these two experimental designs (covariates, sampling times, PPK model), shrinkage does not affect the high IPK parameter values. However, these results could be radically different for another experimental design and evolve in an unpredictable way. As a consequence, for each experimental design (covariates, sampling times, PPK model), it is necessary to repeat the shrinkage correction.

The second important information observed in these plots is that the IPK parameter estimates are imprecise. Indeed, one can see that a large number of actual IPK parameters are consistent with a single estimated IPK parameter, i.e. the cloud of points is thick. If the role of $\hat{\lambda}$ is to reduce the thickness of the cloud of points, it seems that this decrease is modest in these two examples. Indeed, there is an incompressible limit to imprecision, mainly governed by the number of available concentrations for the patient. Moreover, the imprecision varies according to the values of η : the further η is from the population average, the greater the imprecision.

Figure 3 shows the improvement obtained with our method (iohexol in Fig. 3a and isavuconazole in Fig. 3b), with respect to EBEs, for different values of departure from median population clearance (i.e. η_{Cl}^*). The improvement is maximal for patients with extreme actual clearance (lowest and highest values). Conversely, our method does not improve the clearance estimation for patients with actual clearances close to the median population clearance; this is

Table 3 Shrinkage estimates calculated from empirical Bayes estimate and the proposed estimator.

	Empirical Bayes estimate (%)	Proposed estimator (%)	Shrinkage ^a (%)
Iohexol	40	20	24
Isavuconazole	57	49	9.3

^aShrinkage of the proposed estimator computed using the Combes et al. [14] method

logical. Finally, one would expect this improvement to be the same for extreme clearance values (small and large). This is true for isavuconazole but surprisingly is not the case for iohexol. To date, we have no explanation for this phenomenon, and it most likely depends on the experimental design used. The overall improvement, as defined by Eq. (7), is 21.2% for iohexol and 15.5% for isavuconazole.

Table 3 presents the results of shrinkage (for the EBE or the proposed estimator) and the prediction of shrinkage provided by the Combes et al. [14] method. The proposed estimator has a lower shrinkage than the EBE, whatever the application (i.e. the PPK model, the sampling times, etc.). Surprisingly, the method proposed by Combes et al. [14] does not provide a good prediction of EBE shrinkage, especially for isavuconazole.

4 Discussion

We proposed a method to improve the prediction of IPK parameters using the measured concentration for one patient. The EBE is the traditional predictor; however, this individual prediction suffers from an “attraction” toward the typical population value and moves the prediction away from the actual value of the IPK parameters. This “distance” is called shrinkage [7]. It is usually computed over both different individuals (i.e. with different IPK parameters) and different sampling times. This number gives information on the average departure from the actual value (i.e. actual clearance, volume of distribution, etc.), but it cannot be used as it stands to correct the prediction of the IPK parameters for a particular patient [21, 22].

In contrast, the method we propose allows a specific shrinkage correction for each patient by considering the sampling times, the PPK model, and the patient’s covariate values. Moreover, for each patient, the level of shrinkage correction depends on the proximity of the patient’s pharmacokinetic parameters to the population’s pharmacokinetic parameters. Indeed, we have shown that the correction was at its maximum for extreme values. This information is particularly important as, in hospital practice, when TDM is requested, the pharmacokinetic parameters of the patients are quite extreme values (i.e. far from the mean population values). This is the case for example for patients in the intensive care unit and those with cystic fibrosis or obesity, among others [23–25]. Thus, this approach allows us to expect a significant improvement in the estimates of the IPK parameters. In addition to TDM, a better estimate of EBEs could help to improve PPK models during their construction and validation steps.

As stated in Eq. (6), λ was chosen to minimise the shrinkage on clearance. Thus, nothing guarantees a shrinkage decrease of other individual pharmacokinetic parameters. This is a not problem because, for drugs with a linear kinetic, clearance drives exposure and then TDM. We estimated this pharmacokinetic parameter with only one concentration both to mimic hospital practice and to guarantee a high shrinkage to be removed. This choice does not exclude the application of the same kind of methodology for all the other pharmacokinetic parameters (i.e. to choose a λ and Γ function specific to the pharmacokinetic parameter of interest).

In this work, the method of Combes et al. [18] poorly predicted EBE shrinkage. We consider that this is mainly due to the assumed asymptotic framework. It is clear that, with only one observation per individual, the variance of $P(\Psi|Y)$ can be quite different from the corresponding Bayesian Fisher information matrix obtained by expanding $\ln P(\Psi|Y)$ at its mode. Actually, the quality of approximation of $P(\Psi|Y)$ by a Gaussian distribution is difficult to anticipate.

One of the limits to our methodology is the need for a validated PPK model. Indeed, all these results have been

obtained conditional on $\hat{\theta}, \hat{b}, \hat{\Omega}$. In other words, an important assumption behind the method is that these estimations are precise enough to be used as if they were the actual value of the parameters. This hopefully happens for estimates obtained for a validated model built with a large number of individuals. If not, a model misspecification could lead to biased predictions. In this case, the shrinkage correction could be negligible compared with the bias. As such, the impact of a model misspecification on the final individual parameter estimate should be investigated.

However, although validation of PPK models for TDM is beyond the scope of this paper, the implicit assumption is that the chosen model properly describes the kinetic profile of the hospitalised patient. From our experience, this is far from the case. An easy way to identify a poor PPK model is to look at the residual terms. The most often used residual error models are the proportional error model (i.e. $g(t, \varphi, b) = b_1 f(t, \varphi)$) and in some cases a combined error model (i.e. $g(t, \varphi, b) = b_2 + b_1 f(t, \varphi)$). A large b_1 (e.g. $> 40\%$) indicates a poor PPK model and thus precludes any TDM based on IPK parameter estimations.

To conclude, this innovative methodology is promising since, to the best of our knowledge, no individual shrinkage correction has been proposed and it consistently provided better results than EBEs.

Declarations

Funding No external funding was used in the preparation of this manuscript.

Conflicts of interest Sarah Baklouti, Peggy Gandia, and Didier Concordet have no potential conflicts of interest that might be relevant to the contents of this manuscript.

Ethics approval Not applicable.

Availability of data and material Not applicable.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

Code availability The code is available from the corresponding author on request.

Author contributions DC and SB proposed the methodology to correct shrinkage, and SB performed this methodology with iohexol and isavuconazole. DC, PG, and SB drafted the paper. All authors critically reviewed several drafts and approved the final manuscript.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative

Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

References

- Jang SH, Yan Z, Lazor JA. Therapeutic drug monitoring: a patient management tool for precision medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99:148–50.
- Donagher J, Martin JH, Barras MA. Individualised medicine: why we need Bayesian dosing. *Intern Med J.* 2017;47:593–600.
- Diaz FJ, de Leon J. The mathematics of drug dose individualization should be built with random-effects linear models. *Ther Drug Monit.* 2013;35:276–7.
- Sheiner LB, Beal SL. Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. *J Pharm Sci.* 1982;71:1344–8.
- Schumacher GE, Barr JT. Bayesian approaches in pharmacokinetic decision making. *Clin Pharm.* 1984;3:525–30.
- Merlé Y, Mentré F. Bayesian design criteria: computation, comparison, and application to a pharmacokinetic and a pharmacodynamic model. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1995;23:101–25.
- Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J.* 2009;11:558–69.
- Lavielle M, Ribba B. Enhanced method for diagnosing pharmacometric models: random sampling from conditional distributions. *Pharm Res.* 2016;33:2979–88.
- Xu XS, Yuan M, Karlsson MO, Dunne A, Nandy P, Vermeulen A. Shrinkage in nonlinear mixed-effects population models: quantification, influencing factors, and impact. *AAPS J.* 2012;14:927–36.
- Bertrand J, Comets E, Laffont CM, Chenel M, Mentré F. Pharmacogenetics and population pharmacokinetics: impact of the design on three tests using the SAEM algorithm. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2009;36:317–39.
- Mentré F, Mallet A, Baccar D. Optimal design in random-effects regression models. *Biometrika.* 1997;84:429–42.
- Duffull SB, Graham G, Mengersen K, Eccleston J. Evaluation of the pre-posterior distribution of optimized sampling times for the design of pharmacokinetic studies. *J Biopharm Stat.* 2012;22:16–29.
- Nyberg J, Höglund R, Bergstrand M, Karlsson MO, Hooker AC. Serial correlation in optimal design for nonlinear mixed effects models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2012;39:239–49.
- Combes FP, Retout S, Frey N, Mentré F. Prediction of shrinkage of individual parameters using the bayesian information matrix in non-linear mixed effect models with evaluation in pharmacokinetics. *Pharm Res.* 2013;30:2355–67.
- Nguyen THT, Nguyen TT, Mentré F. Individual Bayesian information matrix for predicting estimation error and shrinkage of individual parameters accounting for data below the limit of quantification. *Pharm Res.* 2017;34:2119–30.
- Dumont C, Lestini G, Le Nagard H, Mentré F, Comets E, Nguyen TT, et al. PFIM 4.0, an extended R program for design evaluation and optimization in nonlinear mixed-effect models. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018;156:217–29.
- De Jonge ME, Huitema ADR, Schellens JHM, Rodenhuis S, Beijnen JH. Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation: a review. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:147–73.
- Baklouti S, Concordet D, Borromeo V, Pocar P, Scarpa P, Cagnardi P. Population pharmacokinetic model of iohexol in dogs to estimate glomerular filtration rate and optimize sampling time. *Front Pharmacol.* 2021;12:634404.
- Wu X, Venkataramanan R, Rivosecchi RM, Tang C, Marini RV, Shields RK, et al. Population pharmacokinetics of intravenous isavuconazole in solid-organ transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e01728-e1819.
- Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 2017;45:737–79.
- Combes FP, Retout S, Frey N, Mentré F. Powers of the likelihood ratio test and the correlation test using empirical bayes estimates for various shrinkages in population pharmacokinetics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3:109.
- Xu XS, Yuan M, Yang H, Feng Y, Xu J, Pinheiro J. Further evaluation of covariate analysis using empirical bayes estimates in population pharmacokinetics: the perception of shrinkage and likelihood ratio test. *AAPS J.* 2017;19:264–73.
- De Sutter P-J, Gasthuys E, Van Braeckel E, Schelstraete P, Van Biervliet S, Van Bocxlaer J, et al. Pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis: a systematic review of data published between 1999 and 2019. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59:1551–73.
- Stewart SD, Allen S. Antibiotic use in critical illness. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2019;29:227–38.
- Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:275–85.

ARTICLE 3 : Multivariate Exact Discrepancy : a new tool for PK/PD model evaluation

S. Baklouti, E. Comets, P. Gandia, D. Concordet

Clinical Pharmacokinetics. Aug. 2023. DOI: 10.1007/s40262-023-01296-6

Dans ce troisième article, nous avons proposé une méthodologie d'évaluation d'un modèle de PKpop que ce soit dans le cadre de la construction d'un modèle ou du choix du modèle pour pratiquer un STP.

La méthode proposée comprend deux étapes. La première étape consiste à réaliser des simulations pour chaque individu pour lequel nous disposons de temps de prélèvement (mêmes schémas posologiques, mêmes temps de prélèvement, mêmes valeurs de covariables...). Pour chaque individu, la densité de probabilité du vecteur joint de concentrations (PDF) est calculée grâce aux simulations. La deuxième étape consiste à déterminer (i) le plus petit ensemble de niveaux de la PDF contenant le vecteur d'observations et (ii) la probabilité qu'un vecteur de concentrations appartienne à cet ensemble de niveau. La probabilité obtenue correspond à la probabilité d'observer le vecteur de concentrations de l'individu. A l'échelle d'une population, si le modèle décrit bien les observations, la distribution des probabilités de tous les individus suit une loi uniforme $U[0,1]$.

Les performances de cette méthode ont été testées pour deux exemples d'applications.

Le premier exemple a permis d'évaluer les capacités de la méthode à détecter une mauvaise spécification du modèle de structure. Les observations ont été simulées grâce à un modèle bicompartimental suite à une administration IV du médicament. Le modèle testé était un modèle monocompartimental. Nous avons testé la puissance de la méthode par évaluation du pourcentage de modèles monocompartimentaux rejetés. Les performances de notre méthode étaient meilleures que celles des PDE (i.e. méthode de référence) pour détecter une mauvaise spécification du modèle de structure.

Le second exemple a évalué les performances de la méthode pour détecter des outliers, i.e. détecter les concentrations de patients simulées avec un modèle différent du modèle testé. Le modèle testé était un modèle monocompartimental avec administration extravasculaire du médicament et une valeur typique de clairance d'élimination égale à 2 l/h. Différents jeux de concentrations observées ont été simulés à partir d'un modèle monocompartimental et une administration extravasculaire du médicament. Pour chaque jeu de données, la valeur de population de la clairance d'élimination a été modifiée. Les clairances typiques étaient comprises entre 1 et 3 l/h, par pas de 0.1 (21 jeux de données différents). Nous avons testé les capacités de la méthode à détecter que (i) les patients simulés avec une clairance typique

de 2 l/h ne sont pas considérés comme outliers et (ii) les patients simulés avec d'autres clairances typiques sont détectés comme outliers. La méthode a permis de détecter un nombre significatif d'outliers pour tous les jeux de données dont la clairance typique est inférieure à 1.5 l/h ou supérieure à 2.5 l/h.

Pour conclure, la méthode proposée est plus performante que les PDE pour la détection d'une erreur de spécification d'un modèle. Bien que perfectible, elle permet également d'orienter le choix d'un modèle pour la réalisation d'un STP.



Multivariate Exact Discrepancy: A New Tool for PK/PD Model Evaluation

Sarah Baklouti^{1,2} · Emmanuelle Comets^{3,4} · Peggy Gandia^{1,2} · Didier Concordet²

Accepted: 2 August 2023 / Published online: 17 September 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

Background Pharmacokinetic models are evaluated using three types of metrics: those based on estimating the typical pharmacokinetic parameters, those based on predicting individual pharmacokinetic parameters and those that compare data and model distributions. In the third groups of metrics, the best-known methods are Visual Predictive Check (VPC) and Normalised Prediction Distribution Error (NPDE). Despite their usefulness, these methods have some limitations, especially for the analysis of dependent concentrations, i.e., evaluated in the same patient.

Objective In this work, we propose an evaluation method that accounts for the dependency between concentrations.

Methods Thanks to the study of the distribution of simulated vectors of concentrations, the method provides one probability per individual that its observations (i.e., concentrations) come from the studied model. The higher the probability, the better the model fits the individual. By examining the distribution of these probabilities for a set of individuals, we can evaluate the model as a whole.

Results We demonstrate the effectiveness of our method through two examples. Our approach successfully detects misspecification in the structural model and identifies outlier kinetics in a set of kinetics.

Conclusion We propose a straightforward method for evaluating models during their development and selecting a model to perform therapeutic drug monitoring. Based on our preliminary results, the method is very promising but needs to be validated on a larger scale.

1 Introduction

Population pharmacokinetic (PK) models are commonly used in the field of pharmacology. Building a model involves several steps, including an evaluation step, that is crucial in ensuring the model's predictive performance. The criteria used to evaluate a model belong to three families.

The first family of criteria comprises graphs that rely on estimating the typical PK parameters, which in turn enable the estimation of typical concentrations. These graphs serve the purpose of assessing the suitability of the structural model and provide visual insights into the variability between individuals as well as within individuals. They offer graphic representations that aid the evaluation of the appropriateness of the model and provide information regarding inter-individual and intra-individual dispersion. The second family of criteria groups together graphs

that are based on predicting the individual PK parameters. These graphs allow to check the appropriateness of the distribution assumptions, such as Individuals Weighted Residuals (IWRES) versus time or observed concentration versus individual prediction. However, due to shrinkage [1, 2], the prediction of individual PK parameters can sometimes be poor, especially when there are only a small number of concentrations per individual. While there are some corrections of shrinkage that can be considered [3], the average distance (actually the rate of convergence) to the actual value of these parameters cannot be smaller than a value inversely proportional to the number of subjects.

The third family of criteria aims to evaluate whether the concentrations used to build the model reasonably belong to the concentration distribution imposed by the model, which is obtained through simulation [4]. The gold standards of these methods are the Visual Predictive Check (VPC) and Normalised Prediction Distribution Errors (NPDE) [1]. The VPC is a graph that displays both the prediction interval provided by the model and the observed

Key Points

This study presents a novel methodology for evaluating pharmacokinetic models during their construction or selecting consistent models for therapeutic drug monitoring.

The main advantage of the method is its ability to account for the dependence between concentrations measured in the same individual.

The performances of the method have been evaluated through two simulation examples: to detect a misspecification in the structural model and to identify outliers in a set of kinetics.

concentrations at each time point [5–7]. Although this tool has been corrected in several forms to improve its performance, it does not account for the dependence between concentrations assessed in the same individual.

The second method involves calculating the NPDE, which is a tool derived from Prediction Discrepancy (PD) [8]. The PD of an observation corresponds to its percentile in its own predictive distribution. However, since the concentrations observed in the i th individual are not independent, it is not possible to evaluate the distribution of PD as soon as there is more than one observation per subject in the study. As a consequence, Brendel et al., proposed decorrelating PD to make it independent, resulting in the NPDE [9, 10]. However, as noted by the authors themselves, this implies independence only when the vector of concentrations of each individual is drawn from a Gaussian distribution [11]. A basic theorem of statistics says that the unique function of independent Gaussian random variables preserving normality is the linear (more precisely affine) function. As the nonlinear mixed effects model (NLME) is a nonlinear function of Gaussian random variables, the resulting vector of concentrations cannot be Gaussian. As a consequence, as the vector of concentrations is not Gaussian, decorrelation does not imply independence.

In the end, PD and NPDE are very useful in detecting significant deviations from the model when a single concentration, or several concentrations spaced in time, are available for each individual. In all other cases, it is expected that some concentrations will be incorrectly classified as outliers, while others will be erroneously considered compatible with the studied model.

In this article, we propose a method that allows to evaluate a model accounting for the dependence between concentrations in the same individual. This method is based on a free adaptation to our context of the ideas presented in the first chapter of the book by Chacón and Duong [12].

2 Materials and Methods

This section comprises four subsections. The first subsection presents the model and notation that will be used throughout the paper. In the second subsection, we explain the theoretical basis of the proposed method. The third subsection shows the implementation of the method in the field of pharmacology, and the fourth subsection is a simulation study that (1) illustrates the method's application and (2) evaluates its performance in two aspects: detecting misspecifications in the structural model and identifying individuals with outlier kinetic profiles.

2.1 Model and Notation

Let us consider the following population PK model

$$\begin{cases} Y_t = m(t, \varphi, C) + g(t; \varphi; C; \sigma) \varepsilon_t \text{ where } \varepsilon_t \sim_{\text{iid}} \mathbb{N}(0, 1) \\ \varphi = h(\theta, C, \eta) \text{ where } \eta \sim \mathbb{N}(0, \Omega) \end{cases} \quad (1)$$

This model describes the evolution of the concentrations $(Y_t)_t$ with time t in an individual according to some of its individual characteristics C (covariates) and known population PK parameters (θ, Ω, σ) .

φ represents the vector of individual PK parameters.

m represents the function describing the structural model, g represents the function describing the error model and h represent the function describing the relation between the individual PK parameters φ , the covariate C , the population parameters θ and the individual random effects η .

Assume now that n_i concentrations $(Y_{i1}, \dots, Y_{in_i})$ have been observed at times $(t_{i1}, \dots, t_{in_i})$ in the i th individual of a sample of N individuals. The covariates values of all individuals (C_i) are also assumed to be known.

2.2 The Theoretical Basis

Consider a random variable $X \in \mathcal{R}^p$ with a probability distribution function (pdf) denoted f . For technical reasons that can easily be relaxed, we assume that f is non-constant on all non-empty subsets of \mathcal{R}^p . For all $\lambda \geq 0$, we consider the level set of all x such that $f(x)$ is greater than λ :

$$A_\lambda = \{x \in \mathcal{R}^p, f(x) \geq \lambda\}$$

Notice that the sequence of sets $(A_\lambda)_{\lambda \geq 0}$ is decreasing for the inclusion. In other terms, for all $0 \leq \lambda_1 \leq \lambda_2$, $A_{\lambda_2} \subseteq A_{\lambda_1}$.

Let us now consider the function

$$F(\lambda) = 1 - \int f(x)1_{A_\lambda}(x)dx = \int f(x)1_{A_\lambda^c}(x)dx$$

where $A_\lambda^c = \{x \in \mathcal{R}^p, f(x) < \lambda\}$ and $1_{A_\lambda^c}(x) = 1$ when $x \in A_\lambda^c$ and $1_{A_\lambda^c}(x) = 0$ otherwise.

Using these sets, we can see that for all $\lambda \geq 0$,

$$1 - F(\lambda) = P(X \in A_\lambda) = P(f(X) \geq \lambda) \tag{2}$$

The sets A_λ are, therefore, the prediction regions of the random vector X . By their very construction, they are even the smallest (with respect to their volume) prediction regions of X that can be built. This idea for constructing small prediction regions has already been proposed for multidimensional discrete random variables [13].

Now, let us inverse the process of Eq. (2), i.e., we fix X and look for the λ verifying $X \in A_\lambda$. We thus consider the random variable

$$\lambda(X) = \sup \{\lambda \geq 0 \text{ so that } f(X) \geq \lambda\} \tag{3}$$

For any $\lambda_1 \geq 0$, $P(\lambda(X) > \lambda_1) = P(f(X) > \lambda_1) = 1 - F(\lambda_1)$. From this last equality we derive that the cumulative distribution function of the univariate random variable $\lambda(X)$ is F . This allows to write the following property:

Let X be a multidimensional random variable, $F(\lambda)$ and $\lambda(X)$ be respectively defined as in Eqs. (2) and (3), then $P(X) \triangleq F(\lambda(X))$ is distributed according to a uniform distribution on $]0,1[$.

A noticeable property of $P(X) = F(\lambda(X))$ is that its distribution does not depend on the dimension of X .

2.3 Application to Population Pharmacokinetic Model

This theoretical property can be applied to PK models. Returning to our notations, we consider N vectors, y_1, \dots, y_N , containing, respectively, the concentrations observed in N independent individuals. An unknown model, denoted M_0 , is at the origin of the observed concentrations.

We want to test whether the observed concentrations can be considered to come from the population PK model described by Eq. (1). Because this model depends on the unknown parameter $\tau = (\theta, \Omega, \sigma)$ we denote this model M_τ . Let us denote $\hat{\tau}$ the estimation of τ obtained from the observed concentrations y_1, \dots, y_N . Conditionally on $\hat{\tau}$, i.e.

assuming that the actual value of τ is $\hat{\tau}$, our initial question, “is the model $M_{\hat{\tau}}$ valid?” translates into “is $M_{\hat{\tau}}$ equal to M_0 ?”.

To answer this question, we first have to compute the probability $P(y_i)$ of observing the concentration vector y_i for each individual.

For the i th individual, using the population model given by the Eq. (1), we simulate vectors of concentrations $(Y_{it_1}, \dots, Y_{it_n})$ at the same time points at which the individual was sampled. We set f to be the pdf of the joint distribution of the concentration vector.

We need to compute:

1. the function $F(\lambda) = P(f(Y_{it_1}, \dots, Y_{it_n}) \leq \lambda)$.
2. $\lambda(y_i)$, where $y_i = (y_{i1}, \dots, y_{in})$ is the vector containing the concentrations observed in the i th individual; y_i should not be confused with the theoretical concentrations $(Y_{it_1}, \dots, Y_{it_n})$ simulated with the model (Eq. 1). A large value of $\lambda(y_i)$ indicates that the observed kinetic profile in the individual is in the “heart” of the distribution of the kinetic profiles given by the model. On the contrary, a low value of $\lambda(y_i)$ indicates that the observed kinetic profile is far from the one expected by the model.
3. the multivariate exact discrepancy (MED) is defined as $P(y_i) = F(\lambda(y_i))$ that, when multiplied by 100, gives the percentage of kinetic profiles given by the model that are more “extreme” than the observed profile. For example, if $F(\lambda(y_i)) = 1 \times 10^{-6}$, it means that only one individual in a million has a kinetic profile from the model that is more extreme than the one observed in our individual. In other words, the model is inadequate for describing the kinetic of the individual.

Because f is the pdf of a marginal distribution, it is quite difficult to obtain directly through computation. Instead, we propose to approximate f through simulations as follows:

- (a) Simulate K vectors $(Y_{it_1}^{(k)}, \dots, Y_{it_n}^{(k)})_{k=1, \dots, K}$ using model Eq. (1).
- (b) Compute an approximation \tilde{f} of f using a kernel estimator based on the K vectors simulated at step (a). To approximate \tilde{f} , we chose to use the function kde available in the package ks in R.
- (c) For a given λ , an approximation $\tilde{F}(\lambda)$ of $F(\lambda)$ is given by the percentage of $\tilde{f}(Y_{it_1}^{(k)}, \dots, Y_{it_n}^{(k)})$ smaller than λ ; in other terms,

$$\tilde{F}(\lambda) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K 1_{[\tilde{f}(Y_{it_1}^{(k)}, \dots, Y_{it_n}^{(k)}) \leq \lambda]} \tag{4}$$

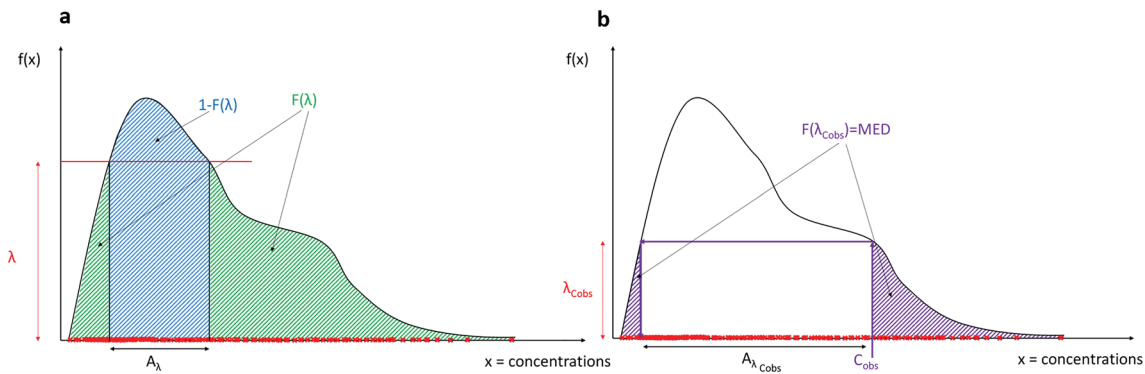


Fig. 1 Schematic representation of the multivariate exact discrepancy (MED) computation in one dimension. The **a** (on the left) represents the different notation used to compute the MED. The x -axis represents the concentrations that can be observed with the tested model at a given time with fixed values of covariates. The y -axis represents the probability density function $f(x)$ of these concentrations. The red crosses represented on the x -axis are concentrations simulated with the model. A large value of $f(x)$ indicates a large density of (simulated) concentrations. For a given value of λ , we can compute A_λ , the set of concentrations whose density is higher than λ . From A_λ , we can calculate $1 - F(\lambda) = P(X \in A_\lambda)$, that can be seen as the percentage of simulated concentrations with a density higher than λ , and $F(\lambda)$, the percentage of simulated concentrations with a density lower

than λ . Now that these sets have been defined, let's see how to use them to define MED. The figure **b** (on the right) illustrates how to compute the MED for a patient for whom we have measured one concentration (C_{obs}) represented on the x -axis. The y -axis still represents the pdf $f(x)$. We can calculate the set $A_{\lambda_{C_{\text{obs}}}}$ for which C_{obs} is at the boundary and the corresponding λ that will be denoted $\lambda_{C_{\text{obs}}}$. The MED are defined as the probability that a concentration does not belong to $A_{\lambda_{C_{\text{obs}}}}$ that can be seen as the percentage of simulated concentrations standing in a region where $f(x) \leq \lambda_{C_{\text{obs}}}$. If the MED is large, the observed concentration stands in a region of high density and the concentration is consistent with the model. On the contrary, if the MED is low, we have a low probability of observing the concentration with the model tested

The quality of the approximation of f and $F(\lambda)$ depends solely on the number of simulated vectors K . The greater the number of concentrations per individual, the greater K . We have no guidelines for choosing K at present.

A summary of the MED calculation for one patient is shown in Fig. 1. To make it easier to understand, the Fig. 1 shows the MED calculation when only one concentration is available for one patient.

If we repeat the proposed method to each individual, we obtain one probability per individual, $P(y_1), \dots, P(y_N)$.

If we return to the question of whether or not $M_{\hat{\tau}}$ describes the data well, we can state that if $M_{\hat{\tau}} = M_0$, the $P(y_i)$ values should be distributed according to a uniform distribution on $[0, 1]$. Therefore, if the distribution of the $P(y_i)$ values is not uniform, $M_{\hat{\tau}} \neq M_0$ and the model $M_{\hat{\tau}}$ is invalidated.

It remains to be checked whether the distribution of the $P(y)$'s is uniform on $[0, 1]$. Any test that compares a sample distribution to a reference distribution (uniform on $]0; 1[$) can be used. In this context, tests such as the Kolmogorov-Smirnov test, Anderson Darling test, chi-square tests are appropriate; each having its own advantages and drawbacks. In the remainder of this article, we will use the Kolmogorov-Smirnov test without discussing this choice.

To summarise the interpretation of MED, we know that MED coming from the true model are expected to be drawn from a uniform distribution over $[0, 1]$. There is thus a small probability ($< \alpha = 5\%$) to observe a MED less than 5%

coming from the true model. In this respect, MED can be interpreted as a p -value.

The great advantage of this method is its ability to identify outliers. Indeed, an individual's probability determines whether or not the individual's kinetic belongs to the model. To do that, a probability threshold must be defined: if an individual's probability falls below this threshold, then the individual is identified as an outlier. When an individual is considered as an outlier, their entire PK profile is rejected, not just certain concentrations. Detection of outliers can be useful both in building a model and in performing therapeutic drug monitoring.

Usually in statistics, an outlier is defined as a value that has a small probability to come from the studied model. Similarly, we will classify an individual as an outlier if their kinetic profile has a small probability of being generated by the population PKs under investigation. The search of outlier kinetics is quite distinct from the search of outlier concentrations, which involves comparing each concentration to a chosen model without considering the other concentrations obtained in the same individual.

Consider N vectors, y_1, \dots, y_N , containing the concentrations observed in N independent individuals. These vectors do not necessarily have the same size because the number of concentrations per individual may vary. Additionally, these concentrations may not have been obtained at the same times post-administration. Our goal is to identify individuals with

a kinetic profile that can be considered as outliers with respect to the model described by Eq. (1). This model contains estimation of population parameters, $\hat{\tau}$, obtained from the observed concentrations y_1, \dots, y_N . We assume that $\hat{\tau}$ is the true value of τ and is known without any imprecision. For all individuals, we can compute $P(y_1), \dots, P(y_N)$ using the method described above. When N is large, we can expect to observe very low and very large values of the $P(y_i)$ even if none of the kinetics are outliers. The threshold value below which the $P(y_i)$'s can be considered abnormal can be derived by their minimum.

Let us consider LL_α the limit defined by

$$P(\min \{P(y_1), \dots, P(y_N)\} \leq LL_\alpha) = \alpha \tag{5a}$$

The meaning of this limit is the following: only $100 \times \alpha\%$ of the samples of N individuals should exhibit a kinetics (y_i) coming from the model (Eq. 1) with $P(y_i) \leq LL_\alpha$.

In other terms, if α is chosen small enough (for example, $\alpha = 0.05$), a kinetic profile y_i with $P(y_i) \leq LL_\alpha$ should be considered as outlier.

From the property, we know that when y_1, \dots, y_N are drawn in the model described by (Eq. 1) then $P(y_i) \sim_{iid} U([0, 1])$. It follows that

$$LL_\alpha = 1 - (1 - \alpha)^{1/N} \tag{5b}$$

2.4 Simulation Study

The objective of the simulation section is (1) to illustrate how the method works using a very simple example and (2) to evaluate the performance of the method in detecting a problem in the model through two examples.

All the population PK models used in this article have arbitrarily chosen population parameters and variance. They were chosen to ensure a good illustration of the method.

2.4.1 Illustrative Example

This simplified example demonstrates the practical application of the method within the context of TDM (Therapeutic Drug Monitoring). In this scenario, we have measured two

concentrations in a patient and our objective is to identify compatible models.

Assuming a dose $D = 100$ was administered intravenously to an individual at time 0. We observed two concentrations $(y_1, y_2) = (1.22, 0.011)$ in this individual at times $t_1 = 39$ and $t_2 = 99$, respectively.

We would like to determine if the following published model can well describe the individual's kinetics.

$$\begin{cases} Y_t &= \frac{D}{V} e^{-\frac{cl}{V}t} (1 + 0.1\varepsilon_t) \text{ where } \varepsilon_t \sim_{iid} \mathbb{N}(0, 1) \\ \begin{pmatrix} cl \\ V \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} 0.1 \exp(\eta_{cl}) \\ \exp(\eta_V) \end{pmatrix}, \text{ where } \begin{pmatrix} \eta_{cl} \\ \eta_V \end{pmatrix} \sim \mathbb{N}\left(0, \begin{pmatrix} 0.2^2 & 0 \\ 0 & 0.1^2 \end{pmatrix}\right) \end{cases} \tag{6}$$

The model described in Eq. (6) has the same structure as the one of Eq. (1) with $\theta = \begin{pmatrix} cl \\ V \end{pmatrix}$, there is no covariate so

$$\begin{aligned} \text{no need to write a matrix } C \text{ containing their values, } & m(t, \varphi) = \frac{D}{V} e^{-\frac{cl}{V}t}, \quad g(t, \varphi, \sigma) = 0.1 \times \frac{D}{V} e^{-\frac{cl}{V}t}, \\ h(\theta, \eta) &= \begin{pmatrix} 0.1 \exp(\eta_{cl}) \\ \exp(\eta_V) \end{pmatrix}, \Omega = \begin{pmatrix} 0.2^2 & 0 \\ 0 & 0.1^2 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

We simulated $K = 100,000$ vectors (Y_{39}, Y_{99}) using the model Eq. (6).

The kernel density estimator was constructed using simulations with the ks library in R.

The individual's probability was calculated using Eq. (4). For comparison, we analysed the results provided by VPC and MED graphically.

2.4.2 Evaluation of a Population Pharmacokinetic Model

This first example evaluated the method's ability to detect a misspecification in the structural model. In some published population PK studies, the PK model used to describe individual kinetics is a one compartmental model. These studies can exhibit important residual error. For instance, models with a combined or proportional residual error model that show a coefficient of variation of the residual error much greater than the coefficient of variation of the analytical method used.

The following simulations evaluate the performance of the proposed method in detecting a model that is too simplistic for analysing data. The data are assumed to come from a bi-compartmental model (described by Eq. 7 below) but are analysed using a one-compartmental model (Eq. 8).

The following 2-compartment model was used to generate $L = 200$ sets of $N = 200$ kinetics, each of these including 2 time points.

$$\begin{cases} y_{ij}^{(l)} = \left(A_i^{(l)} e^{-\alpha_i^{(l)} t_{ij}^{(l)}} + B_i^{(l)} e^{-\beta_i^{(l)} t_{ij}^{(l)}} \right) \times \left(1 + 0.2\varepsilon_{ij}^{(l)} \right) \text{ where } \varepsilon_{ij}^{(l)} \sim_{iid} \mathbb{N}(0, 1) \\ \log \left(A_i^{(l)}, \alpha_i^{(l)}, B_i^{(l)}, \beta_i^{(l)} \right) \sim_{iid} \mathbb{N}(\ln(100), \ln(0.1), \ln(10), \ln(\beta)), 0.1^2 I_4), \quad l = 1, \dots, L, \quad i = 1, \dots, n, \quad j = 1, 2 \end{cases} \tag{7}$$

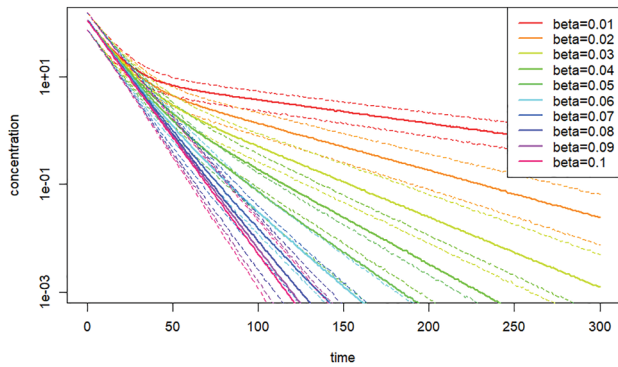


Fig. 2 This figure represents the 5%, 50% (median) and 95% percentiles of concentrations (on a logarithmic scale) simulated with a 2-compartment model (Eq. 7) for several values of β (slow or terminal decay slope) ranging from the 0.01 to 0.1. The curves obtained with $\beta = 0.1$ corresponds to a one-compartment model (straight line). The curves obtained from $\beta = 0.06$ to $\beta = 0.09$ are almost indistinguishable from the one obtained with $\beta = 0.1$

Where iid means independent and identically distributed and I4 refers to a 4×4 identity matrix

For each value of β within the interval $[0.01, 0.1]$ with an increment of 0.01, 200 sets of 200 simulations were performed. The kinetic profiles resulting of these simulations are shown in Fig. 2.

For all simulated individuals, the first sampling time $t_{i1}^{(l)}$ was drawn from a uniform distribution on $[0, 125]$ and the second sampling time was set to $t_{i1}^{(l)} + 125$. This way of choosing the sampling times ensures that the two time points in a kinetic profile are sufficiently spaced. Next, for each value of β , the closest one compartment model was looked for by analysing several datasets generated with Eq. (7) using the following model:

$$\begin{cases} Y_{ij} = A_i e^{-\alpha_i u_{ij}} \times (1 + \sigma \varepsilon_{ij}) \text{ where } \varepsilon_{ij} \sim_{\text{iid}} \mathcal{N}(0, 1) \\ \log(A_i, \alpha_i) \sim_{\text{iid}} \mathcal{N}\left(\ln(\theta_A), \ln(\theta_\alpha), \begin{pmatrix} \omega_A^2 & 0 \\ 0 & \omega_\alpha^2 \end{pmatrix}\right) \end{cases} \quad (8)$$

We built the models Eq. (8) using Monolix. To define the best one-compartmental models (i.e., the models closest to model Eq. 7), we used 1500 individuals with 10 observations per individual. The times (u_{ij}) for all individuals were uniformly selected from the time interval $[0, 250]$.

The model described by Eq. (8) was used to simulate $K = 10,000$ vectors at each time point $t_{ij}^{(l)}$ to compute $P_i^{(l)} = \tilde{F}_i^{(l)}\left(\left(y_{i1}^{(l)}, y_{i2}^{(l)}\right)\right)$ as described by Eq. (4). For each set (each $l = 1, \dots, L$), the distribution of the $(P_i^{(l)})_{i=1, \dots, n}$ was compared to a uniform distribution over $[0, 1]$ using a Kolmogorov-Smirnov test.

The 200 sets built with $\beta = 0.1$ (i.e., the true model) allows us to evaluate the type I error, as the percentage of the 200 sets where the hypothesis of uniformity distribution of the $(P_i^{(l)})_{i=1, \dots, n}$ was rejected. Similarly, the power of detecting the wrong model (beta different from 0.1) was evaluated by the percentage of p -values given by the Kolmogorov-Smirnov test that were less than 0.05, indicating rejection of the uniformity hypothesis made on the distribution of the $(P_i^{(l)})_{i=1, \dots, n}$.

We chose to compare the results obtained with MED and NPDE as a reference method. However, as we were only interested in comparing the power of the tests, we used the Prediction Distribution Error (PDE), a non-standardized variable, instead of NPDE. PDE were constructed in the same way as MED (10,000 concentration vectors simulated for each individual) and tested for uniformity using a Kolmogorov-Smirnov test. As for MED, we evaluated the type I error and the power of PDE.

The power tests obtained with our method and with PDE were compared graphically.

2.4.3 Detection of Individuals with Outlier Kinetics

The second example evaluates the performance of the method to detect outlier's kinetic of individuals. The aim of this example is to evaluate the ability of the method to reject a model based on the percentage of outliers.

Let us consider the following population PK model

$$\begin{cases} Y_{ij} = \frac{100Ka_i}{V_i(Ka_i - Cl_i/V_i)} \left(e^{-\frac{Cl_i}{V_i} t_{ij}} - e^{-Ka_i t_{ij}} \right) \times (1 + 0.1 \times \varepsilon_{ij}) \text{ where } \varepsilon_{ij} \sim_{\text{iid}} \mathcal{N}(0, 1) \\ \begin{pmatrix} Ka_i \\ V_i \\ Cl_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \exp(\eta_i^{Ka}) \\ 10 \exp(\eta_i^V) \\ \theta_{Cl} \exp(\eta_i^{Cl}) \end{pmatrix}, \text{ where } \begin{pmatrix} \eta_i^{Ka} \\ \eta_i^V \\ \eta_i^{Cl} \end{pmatrix} \sim_{\text{iid}} \mathcal{N}\left(0, \begin{pmatrix} 0.1^2 & & \\ & 0 & 0.1^2 \\ & & 0 & 0 & 0.1^2 \end{pmatrix}\right) \end{cases} \quad (9)$$

This model, with $\theta_{Cl} = 2$ L/h, serves as the reference model. Therefore, kinetics simulated with this model ($\theta_{Cl} = 2$ L/h) were used to compute \tilde{f} as previously described.

Next, a sequence of values of $\theta_{Cl} \in [1; 3]$ by step of 0.1 was used to generate outlier kinetics. Three sets of arbitrarily fixed observations times were used. The first set of observation times contained 2 times: $t_1 = 3$ and $t_2 = 33$; the second set contained 3 times: $t_1 = 3$, $t_2 = 16$ and $t_3 = 33$ and finally, the third set contained 4 times: $t_1 = 3$, $t_2 = 10$, $t_3 = 20$, and $t_4 = 33$.

For each simulated outlier kinetic (y), we computed the corresponding $P(y)$. The kinetics (y) for which $P(y) \leq LL_{0.05}$ were identified as outliers. We computed the percentages of

detected outlier kinetics (also called power) for $N = 100$, $N = 200$ and $N = 10,000$.

As there are no other methods available to detect outliers, we did not compare our tool with any other method.

3 Results

3.1 Illustrative Example

The plot of percentiles provided by the model described by Eq. (6) are presented in Fig. 3. We have plotted the two observed concentrations in red on the plot. It is evident that this plot suggests these two concentrations to plausibly come from the model described in Eq. (6).

However, when looking at the shape of the kinetics (in a logarithmic scale), all the log-concentrations of a kinetics are grouped around a straight line. The plot of percentiles roughly show the limits of the straight lines that can be encountered. It is also clear that the “beginning” of the kinetics represented by a dot line cannot belong to the 90% prediction interval.

Figure 4 represents the value of $\ln(Y_{99})$ as a function of $\ln(Y_{39})$, with different coloured areas representing the sets A_λ for various values of λ . The darker coloured areas were obtained with the largest values of λ and they correspond to the area with the highest density of the simulated points. Similarly, the areas drawn with light colours correspond to low density of simulated points. The red point $(\ln 1.22, \ln 0.011)$ represents the observed concentrations

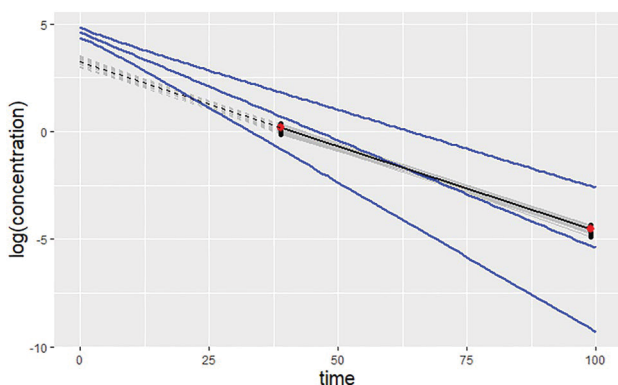


Fig. 3 The blue lines represent the 5%, 50% (median) and 95% percentiles of concentrations (in logarithmic scale) simulated with a 1-compartment model (Eq. 6). The two red points represent the observed concentrations in a patient and the black points the variability expected around these points. As both points fall within the 90% prediction interval, the usual analysis of this figure is misleading. Indeed, both observed concentrations belong to the prediction interval, which suggests that the two concentrations observed on the patient are consistent with the model. However, taken as a whole the possible kinetic profiles are not compatible with the 1-compartmental model described in the Eq. (6)

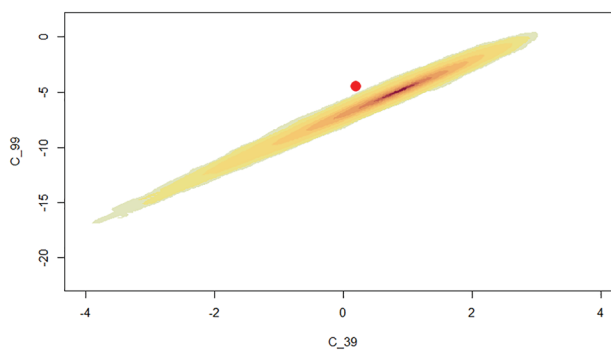


Fig. 4 The x and y axes of this figure represent, respectively, the concentrations (in log-scale) simulated with the 1-compartment model (Eq. 6) at times 39 and 99 (C_{39} and C_{99}). The shapes represented (close to ellipses) are the sets A_λ for various values of λ . The sets shown in red were obtained with the largest values of λ and correspond to the area where most of the concentrations simulated with a 1-compartment model (Eq. 6) are found (in logarithmic scale). On the contrary, the sets represented in light yellow correspond to the area where only few concentrations from the 1-compartment model (Eq. 6) can be observed. The area in white (the rest of the picture) corresponds to the area where none of the 100,000 concentrations simulated with the 1-compartment model (Eq. 6) were observed. In this white area, lambda is close to 0. Finally, the point in red correspond to the two concentrations observed in the individual. These two concentrations fall in a white area indicating that the 1-compartment model (Eq. 6) cannot be used to describe the individual’s kinetics

in the individual. The value of λ from which the level set of the pdf contains $(\ln 1.22, \ln 0.011)$ is close to zero. More precisely $\lambda(\ln 1.22, \ln 0.011) \approx 7 \times 10^{-10}$. Finally, $\tilde{F}(\lambda(\ln 1.22, \ln 0.011)) = 0$ indicating that none of the simulated vectors given by Eq. (6) have a lower pdf value, showing that $\tilde{F}((\ln 1.22, \ln 0.011)) \leq 1/100,000$.

In conclusion, there is a probability $\leq 10^{-5}$ that these concentrations come from the model Eq. (6).

3.2 Evaluation of a Population Pharmacokinetic Model

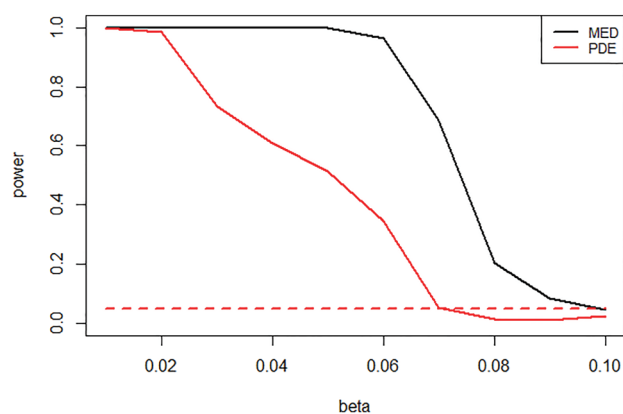
In Table 1, we present the estimated parameter values obtained by fitting a one-compartment model to the two-compartment model simulations according to the value of β indicated in the first row. As the kinetics become more bi-compartmental (decreasing beta), the one-compartment model becomes less suitable for the data, resulting in an increase in residual variability.

Figure 5 shows the type I error rate when $\beta = 0.1$ (i.e., one-compartment model). The power of detecting the wrong model by our method and by PDE is presented for different values of β .

With our method, the kinetics simulated with a value of β less than 0.05 are always identified as being simulated with a model that is not a one-compartment model: the power is

Table 1 Mono-compartmental population pharmacokinetic model based on β

β	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.1
θ_A	30.30	32.26	34.48	37.04	40.00	47.62	58.82	76.92	90.91	110
θ_α	0.017	0.027	0.037	0.048	0.058	0.069	0.078	0.087	0.094	0.1
ω_A	0.099	0.094	0.1	0.12	0.14	0.19	0.26	0.27	0.24	0.1
ω_α	0.069	0.083	0.085	0.087	0.088	0.091	0.089	0.083	0.084	0.1
σ	0.52	0.52	0.51	0.5	0.48	0.44	0.37	0.3	0.26	0.2

**Fig. 5** This figure represents the probability of detecting that a 2-points kinetics simulated with the 2-compartment model (Eq. 7) does not come from the 1-compartment model (Eq. 8) for 2 different methods: the method proposed in this paper and the Prediction Distribution Error (PDE) (reference method). Several values of β (beta) were used to simulate the 2-points kinetics

100%. This probability decreases when beta get closer to 0.1, which corresponds to a one-compartment model. The advantage of the proposed method is that it allows distinguishing a two-compartment model from a one-compartment model, even for $\beta = 0.06$ or 0.07 , while visual examination of the data cannot achieve this (as shown in Fig. 2). The “power” obtained with $\beta = 0.1$ corresponds to the level of the statistical test: 0.05.

With the PDE method, only the kinetics simulated with a value of β equal to 0.01 are always identified as being simulated with a model that is not a one-compartment model. For the value of β between 0.07 and 0.09, the PDE method always fails to distinguish a two-compartment model from a one-compartment model.

3.3 Detecting Individuals with Outlier PK

The detection of outliers is presented with various numbers of available subjects, denoted N . Increasing N allows for the evaluation of the method’s power to detect outliers based on the number of available data. When $N = 10,000$, the number of detected outliers converges to its true value.

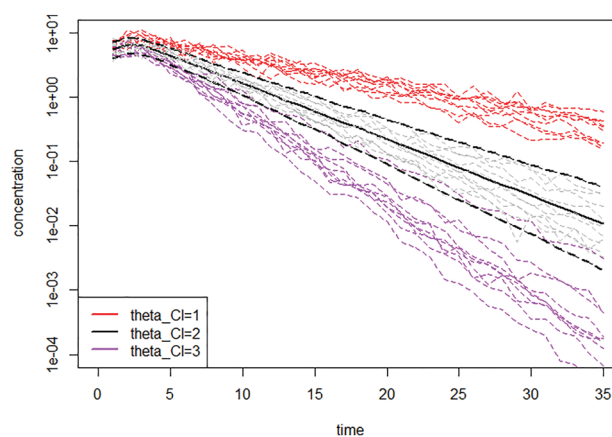
**Fig. 6** This figure displays the 5th, 50th (median) and 95th percentiles of concentrations (in log-scale) simulated with a 1-compartment model and an extravascular administration (Eq. 9) for the reference clearance (2 L/h), represented in black. Examples of kinetic profiles obtained with different θ_{cl} are superimposed. Specifically, profiles with a θ_{cl} equal to 1 L/h, 2 L/h and 3 L/h are, respectively, presented in purple, grey and red

Figure 6 presents the plot of percentiles of the true model (θ_{cl} equal to 2 L/h) along with examples of outlier kinetic profiles simulated with θ_{cl} of 1 L/h (in red), 2 L/h (in grey) and 3 L/h (in purple).

The results obtained with 2 and 3 observations are presented in Fig. 7. The curves obtained with four observation times were found to be superimposable with the one obtained using only 3 observation times.

The decision rule used to identify a kinetic profile as an outlier was designed to identify the most extreme (i.e., with the smallest $P(y)$) observable kinetics among N kinetics. Therefore, this decision rule depends on the number of kinetics among which we search to identify outliers. Figure 7 shows that as the value of θ_{cl} deviates further from 2 L/h, it becomes easier for the proposed method and decision rule to identify kinetics simulated with θ_{cl} different from 2 and analysed with $\theta_{cl} = 2$. On the other hand, simulated kinetics with θ_{cl} between 1.5 and 2.5 are not identified as outliers, regardless of the number of observation times used.

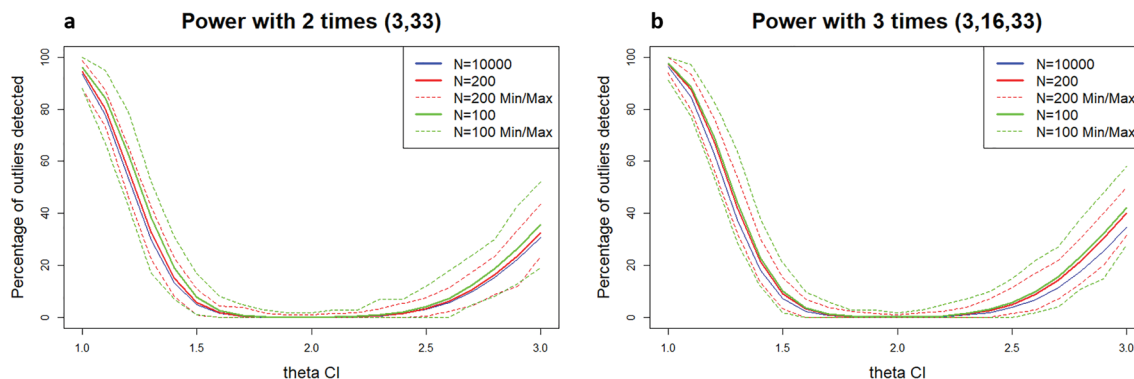


Fig. 7 The left (resp. right) figure shows the percentage of 2-point (resp. 3-point) kinetic profiles simulated with the 1-compartment model and an extravascular administration (Eq. 9) with θ_{cl} ranging from 1 to 3 L/h and identified as coming from a 1-compartment

model and an extravascular administration (Eq. 9) with $\theta_{cl} \neq 2.0$ L/h. The decision rule used to declare a kinetic profile as not compatible with $\theta_{cl} = 2.0$ L/h is described by Eqs. (5a) and (5b)

4 Discussion

In this article, we propose a new tool for evaluating population PK models. Our method enables the computation of a probability for each individual that their concentration profile comes from the model. The implementation of this method is done in 3 steps: (a) simulating kinetics using the tested model; (b) calculating the pdf with the simulated kinetics; and (c) calculating the multivariate exact discrepancy for each observed kinetics ($P(y)$) with the pdf. The proposed method can be used regardless of individual sampling times and their covariate values.

We demonstrated the performance of our method through two simulation examples. The first example evaluated its ability to detect a misspecification in the structural model. Our method showed good statistical properties and outperformed PDE in detecting the incorrect structural model. One possible explanation is that our method fully exploits the non-independence between the concentrations measured in an individual.

The second example evaluates the ability of the method to detect outliers kinetic. This novel application is highly interesting since there is currently no other method to identify outliers. The rationale behind this application is that, during the model building process, if too many observed kinetics are not compatible with the model, the model should be changed. However, we must recognise that the identification of outlier kinetics based on the law of extremes (the minimum) did not give the expected results. Indeed, we were unable to identify as outliers the simulated kinetics whose mean clearance values were close to the reference clearance value. Further work on this subject, including exploring other decision rules, is necessary to enable better identification of kinetics that deviate significantly from the model.

Another direct application of this method is to use it for selecting a population PK model in the context of therapeutic drug monitoring (TDM). Currently, in hospital practice, model evaluation remains difficult due to the lack of guidelines [14]. However, selecting the correct model is a crucial step to ensure that the predictions made are accurate and that the resulting dosage regimen is appropriate. The main difficulty is due to the lack of an appropriate tool, i.e., a method to select a model at the individual level [15]. The proposed method shows great promise for this application as it provides one probability per individual that their kinetics belong to a model. This probability could therefore be used to select a model consistent with the observed concentrations at an individual level rather than a population level. It can thus be used to flag individuals with atypical kinetics, and this information can be used to indicate uncertainty in dose recommendations, as well as to request additional blood samples to better characterise its PK profile. But, as the method evaluates an entire kinetic profile, an erroneous observation (due to a wrong dosage or sampling time) could lead to an individual being wrongly identified as an outlier. This is a limitation of this version of the method.

A much more detailed simulation analysis should be carried out to confirm (or refute) these preliminary findings. We still need to test the method's ability to detect various other specification errors encountered in the model-building process (e.g., evaluation of a covariate model...) as well as its ability to perform external validation for TDM purposes.

Moreover, while the results obtained seem encouraging, it is important to note that, like all other model evaluation methods, we reason conditionally based on the population parameters. In other words, the imprecision of the population parameters is not accounted for. This is a limit of the

method that we do not know how to overcome. This limitation requires us to work with the best available estimators of the population parameters, i.e., with the maximum likelihood.

Finally, there is still important work to be done on the estimation of the pdf \tilde{f} .

When there are few observations per individual (less than 4), the *ks* library in R can quickly calculate the MED. However, when the number of observations per individual is greater than 5, *ks* takes a long time to estimate f . This is probably because *ks* tries to estimate the optimal bandwidth (smoothing parameter), which can be a time-consuming process. It is likely, but still needs to be verified, that crude (non-optimal) bandwidths would allow model evaluation and outlier search questions to be answered efficiently while also being computed quickly.

In conclusion, the method proposed in this article shows great promise for both model evaluation and selection of model to perform TDM. However, it needs to be tested on a large scale in order to fully assess its effective power, especially in the model building process.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01296-6>.

Declarations

Funding No external funding was used for this work.

Conflicts of interest Sarah Baklouti, Emmanuelle Comets, Peggy Gandia, and Didier Concordet declare that they have no conflict of interest that might be relevant to the contents of this manuscript.

Availability of data and material Not applicable.

Ethics approval Not applicable.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

Code availability The code for example 1 is available in supplemental data.

Author contributions DC proposed the methodology for model evaluation, SB and DC performed simulations. DC, EC, PG, and SB drafted the paper. All authors critically reviewed several drafts and approved the final manuscript.


Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the

original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

References

1. Nguyen THT, Mouksassi M-S, Holford N, Al-Huniti N, Freedman I, Hooker AC, et al. Model evaluation of continuous data pharmacometric models: metrics and graphics. *CPT Pharmacometr Syst Pharmacol*. 2017;6:87–109.
2. Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:17–20.
3. Baklouti S, Gandia P, Concordet D. “De-Shrinking” EBES: the solution for bayesian therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61:749–57.
4. Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;61:275–91.
5. Post TM, Freijer JI, Ploeger BA, Danhof M. Extensions to the visual predictive check to facilitate model performance evaluation. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2008;35:185–202.
6. Holford N. The visual predictive check—superiority to standard diagnostic (rorschach) plots; 2005. p. 14.
7. Karlsson MO, Holford N. A tutorial on visual predictive checks. In: PAGE. Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. 2008. <https://www.page-meeting.org/?abstract=1434>.
8. Mentré F, Escolano S. Prediction discrepancies for the evaluation of nonlinear mixed-effects models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2006;33:345–67.
9. Brendel K, Comets E, Laffont C, Laveille C, Mentré F. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide. *Pharm Res*. 2006;23:2036–49.
10. Comets E, Mentré F. Developing tools to evaluate non-linear mixed effect models: 20 years on the npde adventure. *AAPS J*. 2021;23:75.
11. Comets E, Brendel K, Mentré F. Model evaluation in nonlinear mixed effect models, with applications to pharmacokinetics. *J Soc Franç Stat*. 2010;151:106–28.
12. Chacón JE, Duong T. Multivariate kernel smoothing and its applications. 1st ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 2018.
13. Chafai D, Concordet D. Confidence regions for the multinomial parameter with small sample size. *J Am Stat Assoc*. 2009;104:1071–9.
14. El Hassani M, Marsot A. External evaluation of population pharmacokinetic models for precision dosing: current state and knowledge gaps. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62:533–40.
15. Keizer RJ, Ter Heine R, Frymoyer A, Lesko LJ, Mangat R, Goswami S. Model-informed precision dosing at the bedside: scientific challenges and opportunities. *CPT Pharmacometr Syst Pharmacol*. 2018;7:785–7.

Authors and Affiliations

Sarah Baklouti^{1,2} · Emmanuelle Comets^{3,4} · Peggy Gandia^{1,2} · Didier Concordet² 

✉ Didier Concordet
d.concordet@envt.fr

¹ Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie, Institut
Fédératif de Biologie, CHU de Toulouse, Toulouse, France

² INTHERES, Université de Toulouse, INRAE, ENVT,
Toulouse, France

³ Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord,
Inserm, IAME, 75018 Paris, France

⁴ Université de Rennes, Inserm, EHESP, Irset-UMR_S 1085,
35000 Rennes, France

Supplemental data (Multivariate Exact Discrepancy: a new tool for PK/PD model evaluation)

```
#MED estimation (kernel method)

# Data are in the Y matrix (n x p)

#We observe
X=c(1.22,0.011) #at times t= (39,99)

#####
# Simulation of concentrations at the same times to compute f(x)
N=100000
tt=c(39,99)
Y=matrix(nrow=N,ncol=length(tt))
Psi=matrix(nrow=N,ncol=2)
Psi[,1]=exp(rnorm(N,mean=log(100),sd=0.1))
Psi[,2]=exp(rnorm(N,mean=log(0.1),sd=0.2))
for (i in 1:length(tt))
{
  Y[,i]=Psi[,1]*exp(-Psi[,2]*tt[i])*(rep(1,N)+rnorm(N,mean=0,sd=0.1))
}

#####
#calculation of f_tilde

library(ks)
f_tilde=kde(x=log(Y),eval.points =log(Y))
u=f_tilde$estimate
F_tilde=ecdf(u)

###
#calculation of F_tilde in X
f_tilde_X=kde(x=log(Y),eval.points =log(X))
u_X=f_tilde_X$estimate
MED=F_tilde(u_X)
#####
```

DISCUSSION GENERALE

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique est indiqué pour les molécules (i) dont la relation entre exposition et effets est bien documentée, (ii) dont la marge thérapeutique est étroite, et (iii) dont la variabilité inter-individuelle est plus élevée que les autres types de variabilité, principalement la variabilité résiduelle et la variabilité inter-occasion (Buclin *et al.*, 2012). Il contribue à réduire le risque de sous-exposition ou de surexposition aux médicaments.

Pour de nombreux médicaments, l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC) est le marqueur d'exposition de référence permettant de garantir l'efficacité des médicaments tout en limitant leur toxicité. Dans le cadre hospitalier, l'évaluation de l'exposition est réalisée par comparaison d'une concentration à un instant précis, bien souvent au pic ou en résiduelle, à un seuil préétabli. Or, cette approche est imprécise et ne permet pas de garantir une exposition en médicament optimale chez la majorité des patients. Pour pallier cette limitation, l'estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels (PPKI), et donc de l'AUC, à l'aide d'une approche bayésienne est fondamentale.

A ce jour, nous ne disposons pas de directives pour la mise en œuvre d'un suivi thérapeutique pharmacologique par approche bayésienne (El Hassani and Marsot, 2023). Le travail accompli dans cette thèse a permis de proposer et d'évaluer différentes méthodes permettant de contrôler trois sources principales d'imprécision de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels, à savoir le choix des instants de prélèvement, la correction du biais et de l'imprécision induits par l'utilisation d'estimateurs bayésiens ainsi que le choix du modèle de PKpop.

Le STP bayésien peut être réalisé en suivant cinq étapes clés (Figure 39).

La première étape consiste à établir une liste complète des modèles de PKpop disponibles dans la littérature, quelles que soient les populations pour lesquelles les modèles ont été construits et quelles que soient les covariables incluses. L'objectif de cette étape est de pré-sélectionner les modèles de PKpop utilisables, c'est-à-dire d'éliminer tous ceux qui ne sont pas décrits de manière exhaustive.

Dans la deuxième étape, le nombre et les instants de prélèvements optimaux sont déterminés pour tous les modèles retenus lors de l'étape précédente. Il est essentiel que cette sélection respecte les contraintes pratiques du milieu hospitalier, notamment en limitant le nombre de prélèvements (idéalement deux, maximum trois prélèvements). Les instants de prélèvement déterminés dans cette étape sont spécifiques à chaque individu puisqu'ils dépendent des valeurs de covariables propres à chaque personne.

Il appartient ensuite au biologiste pharmacologue de sélectionner les instants de prélèvements optimaux. Ce choix se base sur les résultats obtenus pour chaque modèle sélectionné à l'issue de la première étape.

Après que le pharmacologue a émis ses recommandations sur les instants de prélèvement, le service procède aux prélèvements et les échantillons sont envoyés au laboratoire pour les dosages.

La troisième étape consiste à sélectionner les modèles qui sont compatibles avec les concentrations mesurées chez le patient, c'est-à-dire avec le profil pharmacocinétique du patient. Pour chaque modèle retenu après la première étape, le MED (Multivariate Exact Discrepancy) est calculé. Le MED est une méthode permettant d'évaluer la probabilité que la cinétique d'un patient soit décrite par le modèle. Le biologiste pharmacologue définit une limite pour le MED en dessous de laquelle un modèle testé n'est pas retenu. Bien que le choix de cette limite n'ait pas été exploré dans le cadre de ce travail, l'utilisation d'une limite fixée à 0.05 semble raisonnable. En fin de compte, cette étape permet d'exclure tous les modèles qui ne sont pas compatibles avec la cinétique du patient.

La quatrième étape a pour objectif d'évaluer les capacités prédictives de tous les modèles retenus à l'issue de l'étape 3. Il est important de noter que la simple compatibilité d'un modèle avec la cinétique d'un patient ne garantit pas nécessairement que ce modèle prédise de manière suffisamment précise les paramètres pharmacocinétiques individuels (PPKI). Or, si l'estimation des PPKI présente une importante imprécision, l'intérêt du Maximum A Posteriori (MAP) ou d'un estimateur dérivé pour prédire l'efficacité d'un traitement ou évaluer son risque de toxicité est limité (Maier *et al.*, 2020).

Afin d'évaluer les capacités prédictives des modèles, nous avons choisi d'utiliser des simulations. Des individus similaires à notre patient sont simulés (i.e. simulations d'individus avec les mêmes valeurs de covariables, les mêmes instants de prélèvement, le même schéma posologique que notre patient). Ensuite, la clairance d'élimination de chaque individu simulé est prédite grâce aux concentrations simulées aux mêmes instants de prélèvement que ceux de notre patient. Les clairances prédites sont ensuite corrigées du shrinkage individuel selon la méthode que nous avons proposé dans le cadre de ce travail. En comparant les clairances simulées (clairances connues précisément) et les clairances prédites, nous évaluons l'imprécision des estimations. Nous avons choisi d'utiliser un critère de moindre carré pour effectuer cette comparaison (Équation 45), mais d'autres critères peuvent également être envisagés.

$$RMSE = \sqrt{\sum_{i=1}^k \frac{(\varphi_i - \hat{\varphi}_i)^2}{k}} \quad \text{Équation 45}$$

Avec $RMSE$ l'erreur quadratique moyenne et k le nombre de simulations

Le modèle sélectionné à l'issue de l'étape 4 est celui permettant de limiter l'imprécision des estimations paramètres pharmacocinétiques individuels (minimisation du critère de moindre carré). Cette étape permet également de déterminer les paramètres de correction du shrinkage qui seront utilisés pour corriger les paramètres pharmacocinétiques individuels du patient.

Enfin, au cours de la cinquième étape, nous procédons à l'estimation et à la correction des paramètres pharmacocinétiques du patient, grâce au modèle sélectionné lors de la quatrième étape ainsi qu'aux paramètres de correction du shrinkage établis pour ce modèle. Ces PPKI

permettent ensuite de calculer un critère pharmacocinétique secondaire, telle que l'exposition (AUC), utilisée afin de proposer au patient un schéma posologique individualisé. Le schéma posologique proposé peut comprendre des adaptations de dose et/ou de rythme d'administration.

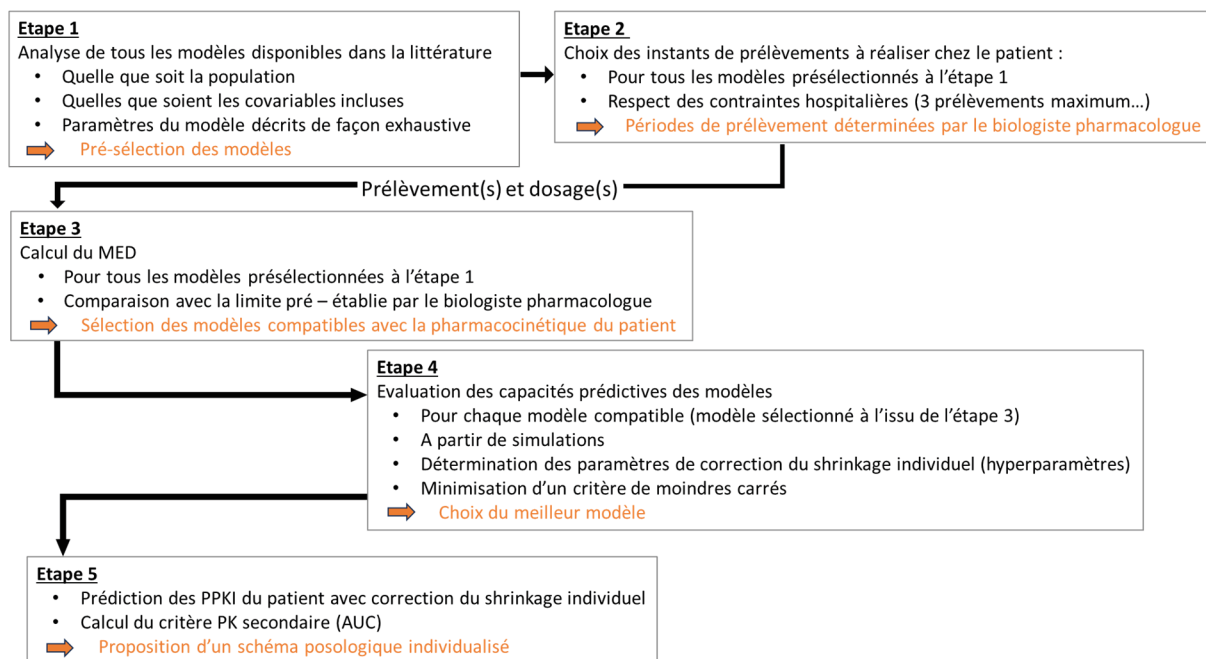


Figure 39 : Conduite à tenir pour la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique par approche bayésienne

Au cours de ce travail, les méthodes proposées ont toutes été évaluées en utilisant des données simulées. L'utilisation de données simulées présente l'avantage de fournir des jeux de données avec des PPKI parfaitement connus. L'applicabilité de ces méthodes dans des situations réelles reste maintenant à évaluer. L'application concrète de ces méthodes permettra d'identifier les obstacles potentiels à leur mise en œuvre pratique, notamment les difficultés auxquelles pourraient faire face les biologistes pharmacologues non spécialisés en pharmacocinétique de population ou les cliniciens. A ce jour, l'utilisation de ces méthodes n'est pas automatisée et nécessite la manipulation de code informatique, ce qui représente une barrière importante étant donné que ces connaissances ne sont pas universellement répandues. De plus, le temps requis pour appliquer ces méthodes à chaque patient pourrait être trop important pour une mise en place à large échelle.

Par ailleurs, plusieurs points restent encore à approfondir.

Le premier point concerne l'estimation de l'imprécision des paramètres pharmacocinétiques individuels. Pour quantifier cette imprécision, l'évaluation de la distribution de la probabilité a posteriori peut être utilisée. Différentes méthodes ont été proposées pour approximer cette distribution de probabilité, telles que l'approximation par une loi normale ou l'utilisation de méthodes basées sur des simulations. Cependant, il convient de noter que les méthodes basées sur l'approximation par une loi normale sont des méthodes asymptotiques sur le

nombre de concentrations par individu. Elles sont donc inutilisables dans le contexte du STP. C'est pourquoi, dans ce travail, nous avons choisi de proposer un algorithme décisionnel basé sur l'estimation d'un critère des moindres carrés (Équation 45) pour le choix du meilleur modèle (choix effectué à l'étape 4). Toutefois, il est essentiel de souligner que ce critère ne garantit pas nécessairement une estimation précise de tous les paramètres pharmacocinétiques du patient. En effet, si les instants de prélèvements ne sont pas suffisamment informatifs, l'utilisation du critère des moindres carrés (Équation 45) peut conduire à sélectionner un modèle présentant de faibles variabilités inter-individuelles et/ou résiduelles, plutôt que celui offrant les meilleures capacités de prédiction des paramètres pharmacocinétiques individuels. A titre d'exemple, dans le cas d'un patient ayant eu seulement deux prélèvements pendant la phase d'absorption, un critère des moindres carrés visant à minimiser l'imprécision de l'estimation de la clairance d'élimination individuelle conduira à sélectionner le modèle présentant la plus faible variabilité inter-individuelle sur la clairance et la plus faible variabilité résiduelle.

A ce jour, il n'existe pas de méthodes permettant d'évaluer un modèle en tant qu'outil de prédiction de l'exposition médicamenteuse. En effet, les méthodes d'évaluation externe actuelles se concentrent uniquement sur la capacité du modèle à prédire une concentration. Ces méthodes comparent les concentrations observées aux prédictions fournies par le modèle grâce au calcul de l'erreur de prédiction (Équation 46).

$$EP = \frac{C_{obs} - C_{pred}}{C_{obs}} * 100 \quad \text{Équation 46}$$

Avec EP l'erreur de prédiction, C_{obs} la concentration observée et C_{pred} la concentration prédite.

Bien souvent, seules des prédictions de concentrations résiduelles sont évaluées puisqu'il s'agit des concentrations usuellement mesurées dans le cadre de la pratique hospitalière. Un modèle est considéré comme utilisable si l'erreur de prédiction moyenne est de moins de 30% (El Hassani and Marsot, 2023). Cependant, une prédiction précise des concentrations résiduelles ne garantit pas nécessairement une prédiction précise des paramètres pharmacocinétiques individuels et donc de l'exposition. En d'autres termes, la question fondamentale concernant la capacité du modèle à fournir des prédictions suffisamment précises demeure encore sans réponse claire. Une exploration approfondie de cette question reste nécessaire pour garantir des pratiques cohérentes et harmonisées tant au niveau national qu'international.

Le second point concerne l'utilisation des MED en pratique hospitalière voire même en milieu industriel. Les MED représentent une méthode basée sur la loi (jointe) exacte des concentrations, raison pour laquelle elle est capable de détecter de petits écarts au modèle. Que ce soit dans le cadre de la construction de modèles, ou pour la sélection des modèles lors du STP, l'utilisation des MED peut conduire à rejeter de nombreux modèles. Cependant, il est essentiel de se rappeler les mots de Georges Box : "Remember that all models are wrong ; the practical question is how wrong do they have to be to not be useful" (Box and Draper, 1987). En d'autres termes, le fait qu'un modèle soit imparfait ne signifie pas qu'il est inutile.

Dans notre contexte, les MED pourraient être un outil trop exigeant à l'origine d'un rejet systématique des modèles. Pourtant, un modèle rejeté par les MED pourrait malgré tout s'avérer utile et pertinent pour la réalisation d'un STP. En d'autres termes, une estimation incorrecte des paramètres pharmacocinétiques individuels, et donc de l'AUC, n'impliquerait

pas nécessairement des conséquences significatives sur la réponse au traitement. En effet, les réponses aux médicaments peuvent être influencées par de nombreux autres facteurs propres à chaque individu. Des travaux complémentaires restent nécessaires pour distinguer les modèles utiles de ceux qui ne le sont pas.

Le troisième point à approfondir concerne la méthodologie appliquée pour supprimer le shrinkage. La correction proposée à ce jour permet de corriger le MAP d'un seul paramètre pharmacocinétique. Comme nous ne pouvions corriger qu'un seul paramètre, nous avons fait le choix d'appliquer la correction à la clairance d'élimination puisqu'elle permet de contrôler l'exposition (ASC), variable la plus souvent corrélée à l'efficacité/toxicité. Dans le cas où l'exposition n'est pas la variable la plus pertinente, il peut s'avérer nécessaire de corriger également d'autres paramètres pharmacocinétiques, tels que le volume de distribution. A titre d'exemple, la clairance seule ne permet pas de prédire l'exposition entre deux interdoses lorsque l'état d'équilibre n'est pas atteint. Par conséquent, la correction du shrinkage doit pouvoir s'appliquer simultanément à l'ensemble des PPKI.

Pour conclure, les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis des avancées méthodologiques importantes pour la réalisation d'un STP par approche bayésienne. L'applicabilité de ces méthodologies et leur bénéfice doivent désormais être évalués en contexte hospitalier et en milieu industriel.

D'autres points cruciaux pour la réalisation d'un STP par approche bayésienne n'ont pas été développés dans le cadre de ce travail. Le premier concerne la prise en compte de la variabilité inter-occasion (IOV). Intégrer l'IOV dans un modèle permet de tenir compte des variations des paramètres pharmacocinétiques entre plusieurs occasions (période qui est cependant assez mal définie à ce jour), de façon différente de la variation imposée par la variabilité résiduelle et la variabilité inter-individuelle. Elle comporte deux composantes, une composante complètement aléatoire (et donc imprévisible) et une composante déterministe qui exprime une variation des paramètres pharmacocinétiques au cours du temps. Cette dernière composante peut être étudiée dès lors que plusieurs administrations du traitement sont disponibles pour un patient.

Si l'IOV aléatoire est dominante, le STP est remis en cause du fait d'un manque de prédictibilité de l'exposition en médicament chez un patient. En effet, avec la variation des paramètres pharmacocinétiques des patients au cours du temps, l'adaptation de dose proposée à un instant donné n'est pas valable à un autre instant. En revanche, l'IOV déterministe permet d'affiner le STP d'un patient pour peu qu'elle soit bien documentée.

De plus en plus de modèles incluent l'IOV et bien que peu d'études soient encore disponibles, Abrantes & al. ont récemment montré que la prise en compte de l'IOV permettait d'améliorer les prédictions bayésiennes (Abrantes *et al.*, 2019). Plusieurs méthodes ont été proposées pour prendre en compte l'IOV lors de l'estimation des PPKI pour la réalisation d'un STP bayésien. Ces méthodes empiriques pourraient se révéler efficaces lorsque la composante déterministe de l'IOV est prépondérante. Cependant, elles perdent leur utilité lorsque la composante aléatoire est majoritaire.

Une des méthodes proposées consiste à donner plus de poids aux concentrations les plus récentes dans l'estimation des PPKI (Keizer *et al.*, 2018). En effet, de façon intuitive, si la composante déterministe de l'IOV est prépondérante, la concentration la plus récente apporte le plus d'informations quant à l'exposition d'un patient à un instant donné (Broeker *et al.*, 2019). Néanmoins, testée par d'autres équipes, cette méthode n'a pas donné les résultats escomptés, à savoir une amélioration de l'estimation des PPKI (Wicha and Hennig, 2018; Guo *et al.*, 2020). Une méthode alternative, proposée par Guo & al., consiste à ajuster la valeur de la probabilité a priori pour estimer les PPKI à un temps donné par la valeur du PPKI estimé à l'occasion précédente (Guo *et al.*, 2020). Enfin, une dernière approche, proposée par Faelens & al., implique l'utilisation de méthodes de commande prédictive basées sur des modèles pour estimer les PPKI (« Model-Predictive Control », MPC) (Faelens *et al.*, 2019). Cette méthode consiste à ajuster les paramètres du modèle en continu, selon différentes méthodes d'optimisation. Ces deux dernières approches semblent pertinentes mais elles restent à évaluer à plus large échelle.

A ce jour, l'IOV reste insuffisamment documentée dans la majorité des modèles de PKpop. Pourtant, deux axes d'études de l'IOV devraient être envisagés lors de la construction d'un modèle de PKpop. Le premier concerne une étude approfondie des composantes stochastique et déterministe. Le second concerne la quantification de l'IOV par intervalle de temps, tant avant qu'après atteinte de l'état d'équilibre des concentrations. En effet, l'évaluation précise de l'IOV est indispensable pour prendre en compte sa composante déterministe lors de la réalisation d'un STP par approche bayésienne.

Enfin, le dernier point à souligner dans le cadre de ce travail est que les études de simulation entreprises se sont limitées à l'utilisation de modèles de PKpop dans le but de maîtriser l'exposition en médicament. Cependant, la mesure de l'exposition n'est qu'un objectif intermédiaire pour l'individualisation des schémas posologiques puisque l'objectif final est de contrôler l'efficacité et la toxicité des médicaments. L'utilisation de modèles pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD), permettant de relier directement la dose aux effets, est désormais indispensable pour une prise en charge optimale du patient dans un contexte de médecine personnalisée.

REFERENCES

- Abrantes, J.A. *et al.* (2019) 'Handling interoccasion variability in model-based dose individualization using therapeutic drug monitoring data', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(6), pp. 1326–1336. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.13901>.
- Abuhelwa, A.Y. *et al.* (2017) 'Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 112, pp. 234–248. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.11.034>.
- Alihodzic, D. *et al.* (2020) 'Impact of Inaccurate Documentation of Sampling and Infusion Time in Model-Informed Precision Dosing', *Frontiers in Pharmacology*, 11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00172>.
- Amidon, G.L. *et al.* (1995) 'A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability', *Pharmaceutical Research*, 12(3), pp. 413–420. Available at: <https://doi.org/10.1023/a:1016212804288>.
- Anantharaju, A., Feller, A. and Chedid, A. (2002) 'Aging Liver. A review', *Gerontology*, 48(6), pp. 343–353. Available at: <https://doi.org/10.1159/000065506>.
- Arshad, U. *et al.* (2019) 'Development of visual predictive checks accounting for multimodal parameter distributions in mixture models', *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 46(3), pp. 241–250. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10928-019-09632-9>.
- Arvidsson, A. *et al.* (1988) 'Interindividual variability in biliary excretion of ceftriaxone: effects on biliary lipid metabolism and on intestinal microflora', *European Journal of Clinical Investigation*, 18(3), pp. 261–266. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1988.tb01256.x>.
- Avent, M.L. and Rogers, B.A. (2019) 'Optimising antimicrobial therapy through the use of Bayesian dosing programs', *International Journal of Clinical Pharmacy*, 41(5), pp. 1121–1130. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00886-4>.
- Barras, M.A. *et al.* (2016) 'Bayesian Estimation of Tobramycin Exposure in Patients with Cystic Fibrosis', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(11), pp. 6698–6702. Available at: <https://doi.org/10.1128/AAC.01131-16>.
- Beal, S.L. (1989) 'Sample size determination for confidence intervals on the population mean and on the difference between two population means', *Biometrics*, 45(3), pp. 969–977.
- Beal, S.L. (2001) 'Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit', *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 28(5), pp. 481–504. Available at: <https://doi.org/10.1023/a:1012299115260>.
- Bergstrand, M. *et al.* (2011) 'Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models', *The AAPS journal*, 13(2), pp. 143–151. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9255-z>.
- Bergstrand, M., Hooker, A.C. and Karlsson, M.O. (2009) 'Visual Predictive Checks for Censored and Categorical data'. *Population Approach Group Europe*. Available at: <https://www.page-meeting.org/?abstract=1604>.
- Bernard, C. (1865) 'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale'.

-
- Bonate, P.L. (1999) 'The Effect of Collinearity on Parameter Estimates in Nonlinear Mixed Effect Models', *Pharmaceutical Research*, 16(5), pp. 709–717. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1018828709196>.
- Bonate, P.L. (ed.) (2006) 'Nonlinear Mixed Effects Models: Theory', in *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. Boston, MA: Springer US, pp. 205–265. Available at: https://doi.org/10.1007/0-387-27199-6_7.
- Bonate, P.L. (2011) *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. Springer Science & Business Media.
- Box, G.E.P. and Draper, N.R. (1987) *Empirical model-building and response surfaces*. Oxford, England: John Wiley & Sons (Empirical model-building and response surfaces), pp. xiv, 669.
- Brendel, K. *et al.* (2006) 'Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide', *Pharmaceutical Research*, 23(9), pp. 2036–2049. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9067-5>.
- Broeker, A. *et al.* (2019) 'Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting', *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(10), p. 1286.e1-1286.e7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.029>.
- Buclin, T. *et al.* (2012) 'Monitoring drug therapy', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(6), pp. 917–923. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04237.x>.
- Burgard, M. *et al.* (2018) 'Evaluation of Tobramycin Exposure Predictions in Three Bayesian Forecasting Programmes Compared with Current Clinical Practice in Children and Adults with Cystic Fibrosis', *Clinical Pharmacokinetics*, 57(8), pp. 1017–1027. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0610-9>.
- Castleden, C.M. and George, C.F. (1979) 'The effect of ageing on the hepatic clearance of propranolol', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 7(1), pp. 49–54. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1979.tb00896.x>.
- Chasseloup, E., Yngman, G. and Karlsson, M.O. (2020) 'Comparison of covariate selection methods with correlated covariates: prior information versus data information, or a mixture of both?', *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 47(5), pp. 485–492. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10928-020-09700-5>.
- Chen, M.-L., Sadrieh, N. and Yu, L. (2013) 'Impact of Osmotically Active Excipients on Bioavailability and Bioequivalence of BCS Class III Drugs', *The AAPS Journal*, 15(4), pp. 1043–1050. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9509-z>.
- Cheng, Y. *et al.* (2021) 'Can Population Pharmacokinetics of Antibiotics be Extrapolated? Implications of External Evaluations', *Clinical Pharmacokinetics*, 60(1), pp. 53–68. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00937-4>.
- Christians, U. *et al.* (2015) 'Impact of Laboratory Practices on Interlaboratory Variability in Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressive Drugs', *Therapeutic Drug Monitoring*, 37(6), pp. 718–724. Available at: <https://doi.org/10.1097/FTD.000000000000205>.
- Comets, E., Brendel, K. and Mentré, F. (2010) 'Model evaluation in nonlinear mixed effect models, with applications to pharmacokinetics', *Journal de la Société Française de Statistique*, 151(1), pp. 106–128.
-

-
- Comets, E. and Mentré, F. (2021) 'Developing Tools to Evaluate Non-linear Mixed Effect Models: 20 Years on the npde Adventure', *The AAPS journal*, 23(4), p. 75. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00597-7>.
- Comets, E., Nguyen, T.H.T. and Mentré, F. (2013) 'Additional features and graphs in the new npde library for R'. *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: <https://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=2775>.
- Concordet, D. *et al.* (2019) 'Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients?', *Clinical Pharmacokinetics*, 58(7), pp. 827–833. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00747-3>.
- Chatelut, E. (2018) *Pharmacocinétique : les fondamentaux*. Edimark.
- D'Argenio, D.Z. (1981) 'Optimal sampling times for pharmacokinetic experiments', *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 9(6), pp. 739–756. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01070904>.
- Dartois, C. *et al.* (2007) 'Overview of model-building strategies in population PK/PD analyses: 2002–2004 literature survey', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 64(5), pp. 603–612. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02975.x>.
- Davidian, M. and Giltinan, D.M. (1995) *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*. CRC Press.
- Delanaye, P. *et al.* (2016) 'Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol?', *Clinical Kidney Journal*, 9(5), pp. 700–704. Available at: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw071>.
- Dempster, A.P., Laird, N.M. and Rubin, D.B. (1977) 'Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm', *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 39(1), pp. 1–38.
- Donagher, J., Martin, J.H. and Barras, M.A. (2017) 'Individualised medicine: why we need Bayesian dosing', *Internal Medicine Journal*, 47(5), pp. 593–600. Available at: <https://doi.org/10.1111/imj.13412>.
- Dosne, A.-G. *et al.* (2012) 'A strategy for residual error modeling incorporating both scedasticity of variance and distribution shape'. *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: <https://www.page-meeting.org/?abstract=2527>.
- Drennan, P. *et al.* (2018) 'Bayesian therapeutic drug monitoring software: past, present and future', *International Journal of Pharmacokinetics*, 3(4), pp. 109–114. Available at: <https://doi.org/10.4155/ipk-2018-0005>.
- El Hassani, M. and Marsot, A. (2023) 'External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models for Precision Dosing: Current State and Knowledge Gaps', *Clinical Pharmacokinetics*, 62(4), pp. 533–540. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01233-7>.
- European Medicines Agency (2007) 'Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analysis'.
- Faelens, R. *et al.* (2019) 'Model predictive control with Bayesian updates (MPC) is more robust to model misspecification: investigation in a cohort of 315 patients receiving tacrolimus during
-

the first 14d after renal transplantation.’ *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: <https://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=9076>.

Farkas, A. *et al.* (2016) ‘Comparative Evaluation of the Predictive Performances of Three Different Structural Population Pharmacokinetic Models To Predict Future Voriconazole Concentrations’, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(11), p. 6806. Available at: <https://doi.org/10.1128/AAC.00970-16>.

Fernandez, E. *et al.* (2011) ‘Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults’, *Pharmaceutics*, 3(1), pp. 53–72. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3010053>.

Franke, R.M., Gardner, E.R. and Sparreboom, A. (2010) ‘Pharmacogenetics of drug transporters’, *Current Pharmaceutical Design*, 16(2), pp. 220–230. Available at: <https://doi.org/10.2174/138161210790112683>.

Fuchs, A. *et al.* (2013) ‘Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools’, *Clinical Pharmacokinetics*, 52(1), pp. 9–22. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0020-y>.

Fukudo, M. *et al.* (2009) ‘Prospective Evaluation of the Bayesian Method for Individualizing Tacrolimus Dose Early After Living-Donor Liver Transplantation’, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 49(7), pp. 789–797. Available at: <https://doi.org/10.1177/0091270009333853>.

Gandia, P. *et al.* (2023) ‘Hypoalbuminemia and Pharmacokinetics: When the Misunderstanding of a Fundamental Concept Leads to Repeated Errors over Decades’, *Antibiotics*, 12(3), p. 515. Available at: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030515>.

Gaspari, F. *et al.* (1997) ‘Prediction of cyclosporine area under the curve using a three-point sampling strategy after Neoral administration.’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 8(4), pp. 647–652. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.V84647>.

Gastonguay, M.R. (2004) ‘A full model estimation approach for covariate effects: inference based on clinical importance and estimation precision’. *Metrum Research Group*.

Gastonguay, M.R. (2011) ‘Full Covariate Models as an Alternative to Methods Relying on Statistical Significance for Inferences about Covariate Effects: A Review of Methodology and 42 Case Studies.’ *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: <https://www.page-meeting.org/default.asp?keuze=abstracts&id=35&t=presenter&m=1397>.

Gibaldi, M. and Perrier, D. (1982) *Pharmacokinetics*. 2nd ed., rev.expanded. New York: Marcel Dekker (Drugs and the pharmaceutical sciences, v. 15).

Glasscock, R.J. and Rule, A.D. (2016) ‘Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease’, *Nephron*, 134(1), pp. 25–29. Available at: <https://doi.org/10.1159/000445450>.

Goutelle, S. *et al.* (2022) ‘Parametric and Nonparametric Methods in Population Pharmacokinetics: Experts’ Discussion on Use, Strengths, and Limitations’, *Journal of Clinical Pharmacology*, 62(2), pp. 158–170. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcph.1993>.

Guo, T. *et al.* (2020) ‘Optimizing Predictive Performance of Bayesian Forecasting for Vancomycin Concentration in Intensive Care Patients’, *Pharmaceutical Research*, 37(9), p. 171. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02908-7>.

- Han, J. *et al.* (2022) 'Implementation of Vancomycin Therapeutic Monitoring Guidelines: Focus on Bayesian Estimation Tools in Neonatal and Pediatric Patients', *Therapeutic Drug Monitoring*, 44(2), pp. 241–252. Available at: <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000910>.
- Hanley, M.J., Abernethy, D.R. and Greenblatt, D.J. (2010) 'Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans', *Clinical Pharmacokinetics*, 49(2), pp. 71–87. Available at: <https://doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000>.
- Hastie, T. and Tibshirani, R. (1986) 'Generalized Additive Models', *Statistical Science*, 1(3), pp. 297–310. Available at: <https://doi.org/10.1214/ss/1177013604>.
- Hayton, W.L. (2000) 'Maturation and growth of renal function: dosing renally cleared drugs in children', *AAPS pharmSci*, 2(1), p. E3. Available at: <https://doi.org/10.1208/ps020103>.
- Hellriegel, E.T., Bjornsson, T.D. and Hauck, W.W. (1996) 'Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: Implications for bioavailability and bioequivalence studies', *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 60(6), pp. 601–607. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(96\)90208-8](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(96)90208-8).
- Herr, M. *et al.* (2017) 'Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(9), pp. 1165–1172. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2276-5>.
- Hicks, J.K. *et al.* (2014) 'Voriconazole plasma concentrations in immunocompromised pediatric patients vary by CYP2C19 diplotypes', *Pharmacogenomics*, 15(8), pp. 1065–1078. Available at: <https://doi.org/10.2217/pgs.14.53>.
- Hines, R.N. (2008) 'The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events', *Pharmacology & Therapeutics*, 118(2), pp. 250–267. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.02.005>.
- Holford, N. (2005) 'The Visual Predictive Check – Superiority to Standard Diagnostic (Rorschach) Plots'. *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: <https://www.page-meeting.org/?abstract=738>.
- Holford, N.H.G., Gobburu, J.V.S. and Mould, D.R. (2003) 'Implications of Including and Excluding Correlation of Random Effects in Hierarchical Mixed Effects Pharmacokinetic Models'. *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: <https://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=374>.
- Hooker, A.C., Staats, C.E. and Karlsson, M.O. (2007) 'Conditional Weighted Residuals (CWRES): A Model Diagnostic for the FOCE Method', *Pharmaceutical Research*, 24(12), pp. 2187–2197. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9361-x>.
- Hossain, M. *et al.* (1997) 'Nonlinear mixed effects modeling of single dose and multiple dose data for an immediate release (IR) and a controlled release (CR) dosage form of alprazolam', *Pharmaceutical Research*, 14(3), pp. 309–315. Available at: <https://doi.org/10.1023/a:1012041920119>.
- Houin, G. (1998) 'Principes pharmacocinétiques de l'adaptation de la posologie: définitions et sources de variabilité', *Revue Française des Laboratoires*, 1998(304), pp. 25–31. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(98\)80152-2](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(98)80152-2).

-
- Hutmacher, M.M. and Kowalski, K.G. (2015) 'Covariate selection in pharmacometric analyses: a review of methods', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(1), pp. 132–147. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.12451>.
- Irby, D.J. *et al.* (2021) 'Approaches to handling missing or "problematic" pharmacology data: Pharmacokinetics', *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 10(4), pp. 291–308. Available at: <https://doi.org/10.1002/psp4.12611>.
- Jonsson, E.N. and Karlsson, M.O. (1998) 'Automated covariate model building within NONMEM', *Pharmaceutical Research*, 15(9), pp. 1463–1468. Available at: <https://doi.org/10.1023/a:1011970125687>.
- Karlsson, M.O. (2012) 'A full model approach based on the covariance matrix of parameters and covariates'. *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: <https://www.page-meeting.org/?abstract=2455>.
- Karlsson, M.O. and Holford, N. (2008) 'A Tutorial on Visual Predictive Checks'. *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: <https://www.page-meeting.org/?abstract=1434>.
- Karlsson, M.O. and Savic, R. (2006) 'Overview of oral absorption models and modelling issues'. *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: <https://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=1044>.
- Karlsson, M.O. and Savic, R.M. (2007) 'Diagnosing Model Diagnostics', *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 82(1), pp. 17–20. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100241>.
- Karlsson, M.O. and Sheiner, L.B. (1993) 'The importance of modeling interoccasion variability in population pharmacokinetic analyses', *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 21(6), pp. 735–750. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01113502>.
- Kawuma, A.N. *et al.* (2022) 'Population Pharmacokinetic Model and Alternative Dosing Regimens for Dolutegravir Coadministered with Rifampicin', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(6), pp. e00215–22. Available at: <https://doi.org/10.1128/aac.00215-22>.
- Kearns, G.L. *et al.* (2003) 'Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children', *The New England Journal of Medicine*, 349(12), pp. 1157–1167. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMra035092>.
- Keizer, R.J. *et al.* (2018) 'Model-Informed Precision Dosing at the Bedside: Scientific Challenges and Opportunities', *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 7(12), pp. 785–787. Available at: <https://doi.org/10.1002/psp4.12353>.
- Khandelwal, A. *et al.* (2011) 'A fast method for testing covariates in population PK/PD Models', *The AAPS Journal*, 13(3), pp. 464–472. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9289-2>.
- Kowalski, K.G. and Hutmacher, M.M. (2001) 'Efficient Screening of Covariates in Population Models Using Wald's Approximation to the Likelihood Ratio Test', *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 28(3), pp. 253–275. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1011579109640>.
- Lam, J. and Koren, G. (2014) 'P-glycoprotein in the developing human brain: a review of the effects of ontogeny on the safety of opioids in neonates', *Therapeutic Drug Monitoring*, 36(6), pp. 699–705. Available at: <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000087>.
-

-
- Lavielle, M. and Bleakley, K. (2011) 'Automatic data binning for improved visual diagnosis of pharmacometric models', *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 38(6), pp. 861–871. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10928-011-9223-3>.
- Lavielle, M. and Ribba, B. (2016) 'Enhanced Method for Diagnosing Pharmacometric Models: Random Sampling from Conditional Distributions', *Pharmaceutical Research*, 33(12), pp. 2979–2988. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-016-2020-3>.
- Lindstrom, M.L. and Bates, D.M. (1990) 'Nonlinear mixed effects models for repeated measures data', *Biometrics*, 46(3), pp. 673–687.
- Lu, H. and Rosenbaum, S. (2014) 'Developmental pharmacokinetics in pediatric populations', *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG*, 19(4), pp. 262–276. Available at: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.262>.
- Maier, C. *et al.* (2020) 'Bayesian Data Assimilation to Support Informed Decision Making in Individualized Chemotherapy', *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 9(3), pp. 153–164. Available at: <https://doi.org/10.1002/psp4.12492>.
- Maitre, P.O. *et al.* (1991) 'A three-step approach combining bayesian regression and NONMEM population analysis: Application to midazolam', *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 19(4), pp. 377–384. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01061662>.
- Mandema, J.W., Verotta, D. and Sheiner, L.B. (1992) 'Building population pharmacokinetic--pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects', *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 20(5), pp. 511–528. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01061469>.
- Mangoni, A.A. and Jackson, S.H.D. (2004) 'Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(1), pp. 6–14. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>.
- May, M., Schindler, C. and Engeli, S. (2020) 'Modern pharmacological treatment of obese patients', *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 11, p. 2042018819897527. Available at: <https://doi.org/10.1177/2042018819897527>.
- Mentré, F. and Escolano, S. (2006) 'Prediction discrepancies for the evaluation of nonlinear mixed-effects models', *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 33(3), pp. 345–367. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10928-005-0016-4>.
- Moriyama, B. *et al.* (2017) 'Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) Guideline for CYP2C19 and Voriconazole Therapy', *Clinical pharmacology and therapeutics*, 102(1), pp. 45–51. Available at: <https://doi.org/10.1002/cpt.583>.
- Mould, D.R. and Upton, R.N. (2012) 'Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development', *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 1(9), p. e6. Available at: <https://doi.org/10.1038/psp.2012.4>.
- Mould, D.R. and Upton, R.N. (2013) 'Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods', *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 2(4), p. e38. Available at: <https://doi.org/10.1038/psp.2013.14>.
-

- Mould, D.R., Upton, R.N. and Wojciechowski, J. (2014) 'Dashboard Systems: Implementing Pharmacometrics from Bench to Bedside', *The AAPS Journal*, 16(5), pp. 925–937. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9632-5>.
- Mouton, J.W. *et al.* (2005) 'Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update', *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(5), pp. 601–607. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/dki079>.
- Mouton, J.W., Punt, N. and Vinks, A.A. (2005) 'A retrospective analysis using Monte Carlo simulation to evaluate recommended ceftazidime dosing regimens in healthy volunteers, patients with cystic fibrosis, and patients in the intensive care unit', *Clinical Therapeutics*, 27(6), pp. 762–772. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.06.013>.
- Neely, M.N. *et al.* (2014) 'Are Vancomycin Trough Concentrations Adequate for Optimal Dosing?', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(1), pp. 309–316. Available at: <https://doi.org/10.1128/AAC.01653-13>.
- Nguyen, T.H.T. *et al.* (2017) 'Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics', *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 6(2), pp. 87–109. Available at: <https://doi.org/10.1002/psp4.12161>.
- Ogungbenro, K. and Aarons, L. (2008) 'How many subjects are necessary for population pharmacokinetic experiments? Confidence interval approach', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(7), pp. 705–713. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0493-7>.
- Petersson, K.J.F. *et al.* (2009) 'Semiparametric distributions with estimated shape parameters', *Pharmaceutical Research*, 26(9), pp. 2174–2185. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-009-9931-1>.
- Piotrovskii, V.K. (1987) 'The use of Weibull distribution to describe the in vivo absorption kinetics', *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 15(6), pp. 681–686. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01068420>.
- Ponti, F. *et al.* (2020) 'Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts', *Frontiers in Endocrinology*, 10, p. 861. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00861>.
- Post, T.M. *et al.* (2008) 'Extensions to the visual predictive check to facilitate model performance evaluation', *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 35(2), pp. 185–202. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10928-007-9081-1>.
- Power, B.M. *et al.* (1998) 'Pharmacokinetics of Drugs Used in Critically Ill Adults', *Clinical Pharmacokinetics*, 34(1), pp. 25–56. Available at: <https://doi.org/10.2165/00003088-199834010-00002>.
- Riley, R.J. and Wilson, C.E. (2015) 'Cytochrome P450 time-dependent inhibition and induction: advances in assays, risk analysis and modelling', *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(4), pp. 557–572. Available at: <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1013095>.
- Roberts, J.A. and Lipman, J. (2009) 'Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient', *Critical Care Medicine*, 37(3), pp. 840–851; quiz 859. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181961bff>.

- Robin, T., Reuveni, S. and Urbakh, M. (2018) 'Single-molecule theory of enzymatic inhibition', *Nature Communications*, 9(1), p. 779. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02995-6>.
- Routledge, P.A. (1985) 'Factors Contributing to Variability in Drug Pharmacokinetics. II. Drug Distribution*', *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 10(1), pp. 15–23. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1985.tb00713.x>.
- Savic, R. (2008) 'Doctoral thesis: Improved pharmacometric model building techniques'. Acta Universitatis Upsaliensis. Available at: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-9272>.
- Savic, R. and Lavielle, M. (2009) 'Performance in population models for count data, part II: a new SAEM algorithm', *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 36(4), pp. 367–379. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10928-009-9127-7>.
- Savic, R.M. and Karlsson, M.O. (2009) 'Importance of Shrinkage in Empirical Bayes Estimates for Diagnostics: Problems and Solutions', *The AAPS Journal*, 11(3), pp. 558–569. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9133-0>.
- Sawchuk, R.J. and Zaske, D.E. (1976) 'Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients', *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 4(2), pp. 183–195. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01086153>.
- Schmitt, R. and Melk, A. (2017) 'Molecular mechanisms of renal aging', *Kidney International*, 92(3), pp. 569–579. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.036>.
- Schoemaker, R. *et al.* (2019) 'Performance of the SAEM and FOCEI Algorithms in the Open-Source, Nonlinear Mixed Effect Modeling Tool nlmixr', *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 8(12), pp. 923–930. Available at: <https://doi.org/10.1002/psp4.12471>.
- Schumacher, G.E. and Barr, J.T. (1994) 'Bayesian and threshold probabilities in therapeutic drug monitoring: when can serum drug concentrations alter clinical decisions?', *American Journal of Hospital Pharmacy*, 51(3), pp. 321–327.
- Seng, J.J.B. *et al.* (2018) 'Appropriateness of vancomycin therapeutic drug monitoring and its outcomes among non-dialysis patients in a tertiary hospital in Singapore', *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40(5), pp. 977–981. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0670-4>.
- Sheiner, L.B. *et al.* (1979) 'Forecasting individual pharmacokinetics', *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 26(3), pp. 294–305. Available at: <https://doi.org/10.1002/cpt1979263294>.
- Sheiner, L.B. (1984) 'The population approach to pharmacokinetic data analysis: rationale and standard data analysis methods', *Drug Metabolism Reviews*, 15(1–2), pp. 153–171. Available at: <https://doi.org/10.3109/03602538409015063>.
- Sheiner, L.B. and Beal, S.L. (1980) 'Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data', *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 8(6), pp. 553–571. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01060053>.
- Sheiner, L.B. and Beal, S.L. (1981) 'Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters II. Biexponential model and experimental pharmacokinetic data', *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 9(5), pp. 635–651. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01061030>.

- Sheiner, L.B. and Beal, S.L. (1982) 'Bayesian individualization of pharmacokinetics: Simple implementation and comparison with non-Bayesian methods', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(12), pp. 1344–1348. Available at: <https://doi.org/10.1002/jps.2600711209>.
- Sheiner, L.B. and Beal, S.L. (1983) 'Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. III. Monoexponential model: Routine clinical pharmacokinetic data', *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 11(3), pp. 303–319. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01061870>.
- Sheiner, L.B., Rosenberg, B. and Melmon, K.L. (1972) 'Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage', *Computers and Biomedical Research, an International Journal*, 5(5), pp. 411–459. Available at: [https://doi.org/10.1016/0010-4809\(72\)90051-1](https://doi.org/10.1016/0010-4809(72)90051-1).
- Shi, S. and Klotz, U. (2011) 'Age-related changes in pharmacokinetics', *Current Drug Metabolism*, 12(7), pp. 601–610. Available at: <https://doi.org/10.2174/138920011796504527>.
- Smania, G. and Jonsson, E.N. (2021) 'Conditional distribution modeling as an alternative method for covariates simulation: Comparison with joint multivariate normal and bootstrap techniques', *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 10(4), pp. 330–339. Available at: <https://doi.org/10.1002/psp4.12613>.
- Smit, C. *et al.* (2021) 'Dosing Recommendations for Vancomycin in Children and Adolescents with Varying Levels of Obesity and Renal Dysfunction: a Population Pharmacokinetic Study in 1892 Children Aged 1-18 Years', *The AAPS journal*, 23(3), p. 53. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00577-x>.
- Sonehag, C. *et al.* (2014) 'Automatic binning for visual predictive checks'. *Population Approach Group Europe*. Available at: <https://www.page-meeting.org/?abstract=3085>.
- Uhr, M. *et al.* (2008) 'Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression', *Neuron*, 57(2), pp. 203–209. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.11.017>.
- Urien, S. (2003) 'La pharmacocinétique de population, aspects fondamentaux'. Edimark.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (2022) 'Population Pharmacokinetics: Guidance for industry'. Available at: <https://www.fda.gov/media/128793/download>.
- Van Den Anker, J. *et al.* (2018) 'Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics', *Journal of Clinical Pharmacology*, 58 Suppl 10, pp. S10–S25. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcph.1284>.
- Varghese, J.M., Roberts, J.A. and Lipman, J. (2010) 'Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients', *Current Opinion in Anesthesiology*, 23(4), p. 472. Available at: <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328339ef0a>.
- Vinarov, Z. *et al.* (2021) 'Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review', *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 162, p. 105812. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105812>.

-
- Wade, J.R., Beal, S.L. and Sambol, N.C. (1994) 'Interaction between structural, statistical, and covariate models in population pharmacokinetic analysis', *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 22(2), pp. 165–177. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF02353542>.
- Wakefield, J., Aarons, L. and Racine-Poon, A. (1999) 'The Bayesian approach to Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling', in C. Gatsonis et al. (eds) *Case Studies in Bayesian Statistics*. New York, NY: Springer (Lecture Notes in Statistics), pp. 205–265. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1502-8_4.
- Wicha, S.G. et al. (2021) 'From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics', *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 109(4), pp. 928–941. Available at: <https://doi.org/10.1002/cpt.2202>.
- Wicha, S.G. and Hennig, S. (2018) 'Handling inter-occasion variability in model implementation for Bayesian forecasting: A comparison of methods and metrics.' *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: <https://www.page-meeting.org/?abstract=8580>.
- Wilkins, J.J., Karlsson, M.O. and Jonsson, E.N. (2006) 'Patterns and power for the visual predictive check'. *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: <https://www.page-meeting.org/?abstract=1029>.
- Wuyts, B. et al. (2013) 'Solubility profiling of HIV protease inhibitors in human intestinal fluids', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(10), pp. 3800–3807. Available at: <https://doi.org/10.1002/jps.23698>.
- Yano, Y., Beal, S.L. and Sheiner, L.B. (2001) 'Evaluating Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Models Using the Posterior Predictive Check', *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 28(2), pp. 171–192. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1011555016423>.
- Yngman, G. et al. (2022) 'An introduction to the full random effects model', *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 11(2), pp. 149–160. Available at: <https://doi.org/10.1002/psp4.12741>.
- Yuh, L. et al. (1994) 'Population pharmacokinetic/pharmacodynamic methodology and applications: a bibliography', *Biometrics*, 50(2), pp. 566–575.
- Zimmerman, J.J. and Rotta, A.T. (2022) *Fuhrman and Zimmerman's Pediatric Critical Care*. Available at: <https://www.us.elsevierhealth.com/fuhrman-and-zimmermans-pediatric-critical-care-9780323672696.html>.
- Zwep, L.B. (2022) 'Copula modeling for realistic virtual patient covariate simulation'. *Population Approach Group Europe Meeting*. Available at: www.page-meeting.org/?abstract=10099.