



HAL
open science

Variabilité de la réponse pharmacologique, modélisation et influence des plans expérimentaux

Camille Couffignal

► **To cite this version:**

Camille Couffignal. Variabilité de la réponse pharmacologique, modélisation et influence des plans expérimentaux. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Cité, 2021. Français. NNT : 2021UNIP5250 . tel-04584885

HAL Id: tel-04584885

<https://theses.hal.science/tel-04584885>

Submitted on 23 May 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 de Paris

ÉCOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTÉ PUBLIQUE À PARIS ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE (ED 393)

*UMR 1137 INSERM, Université de Paris et Paris Nord Sorbonne Paris Cité
Infection, Antimicrobien, Modélisation, Évolution (IAME)*

VARIABILITE DE LA REPONSE PHARMACOLOGIQUE, MODELISATION ET INFLUENCE DES PLANS EXPERIMENTAUX

Par Camille Couffignal

Thèse de doctorat de Biostatistiques

Dirigée par France Mentré

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} décembre 2021

Devant un jury composé de :

Céline Verstuyft	PU-PH, Université Paris Saclay	Rapporteur
Bruno Falissard	PU-PH, Université Paris Saclay	Rapporteur
François Gueyffier	PU-PH, Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur
Agnès Caille	MCU-PH, Université de Tours	Examineur
Jean-Louis Laplanche	PU-PH, Université de Paris	Examineur
France Mentré	PU-PH, Université de Paris	Directrice de thèse
Julie Bertrand	CR, Inserm	Membre invité

UN GRAND MERCI

A Céline Verstuyft et Bruno Falissard qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être les rapporteurs de ma thèse. Vos commentaires positifs ont été très appréciables pour la préparation de la soutenance, dernière étape de ce projet.

A François Gueyffier, pour avoir accepté d'être examinateur de mon jury et d'avoir contribué aux prémices de cette expérience professionnelle.

A Agnès Caille et Jean-Louis Laplanche, pour avoir accepté d'être examinateur dans mon jury et apporter ainsi votre regard expert sur les aspects cliniques, statistiques et méthodologiques de mes travaux.

A ma directrice de thèse, France Mentré pour m'avoir permis de grandir professionnellement au sein du département de Biostatistiques et de l'équipe BIPID de l'unité IAME. Merci de ton enthousiasme conservé et de ton indulgence sur la dynamique de cette thèse qui a eu une longue gestation. C'était, c'est et ce sera toujours un plaisir de travailler auprès de toi !

A mon encadrante, Julie Bertrand pour nos échanges scientifiques et ta patience durant les dernières années de cette thèse. Reprenant tes propos « pour ce qui est de l'habileté à diriger des recherches, il ne te manque que le titre en ce qui me concerne ».

A Dan Longrois, Xavier Declèves et Frank Bellivier, pour leurs regards cliniques et leurs échanges constructifs sur les différents travaux présentés dans ma thèse.

A tous les membres de l'unité IAME UMR 1137 Université de Paris croisés de près ou de loin, depuis plusieurs années ou lors d'échanges succincts avec des remerciements chaleureux à Eric Denamur, directeur de l'unité.

A Houda pour ta gentillesse et ta tolérance à toute épreuve.

A Solène, Thu-Thuy et Jérémy S pour leur aide précieuse dans ce travail.

A toute l'équipe du DEBRC et de l'URC PNVS en particulier l'équipe cheffe de projet Aline, Caroline, Estelle, Gaëlle, Isabelle, Naima, Sonia et Virginie. Je n'aurais plus d'excuses pour les oubliettes de mail.

A Cédric, inclassable et tout à la fois. Mille mercis pour ce binôme que nous formons au sein du DEBRC et de l'URC !

A ma mère et Pierre pour leur précieux soutien.

A Clément et nos merveilleuses et intrépides 3A : Alix, Apolline et Astrid.

RESUME

Le nombre croissant de patients ayant une maladie chronique, pour la plupart assujettis à la prise d'un traitement au long terme, justifie l'exploration et la caractérisation des facteurs phénotypiques et génétiques de la réponse pharmacologique. L'identification et l'estimation de la variabilité pharmacocinétique-pharmacodynamique impliquée dans la réponse à un traitement sont des étapes indispensables de cette exploration pour aboutir à une médecine de précision.

Nous avons étudié la réintroduction des β -bloquants après chirurgie cardiaque dans une cohorte multicentrique prospective conduite chez des patients recevant un traitement chronique par β -bloquants et ayant subi une chirurgie cardiaque. Avec une analyse par landmark, nous avons montré l'efficacité, sur la prévention de la survenue de fibrillation auriculaire, de la réintroduction de β -bloquants 72h après chirurgie cardiaque.

Nous avons modélisé, par approche de population, les données de concentration sérique, érythrocytaire et urinaire du lithium à libération prolongé administré en une prise par jour chez des patients bipolaires sous traitement depuis au moins deux ans. Un protocole de recherche clinique a ensuite été rédigé, avec une optimisation des temps de prélèvements, basée sur le modèle pharmacocinétique obtenu, pour caractériser les variabilités inter- et intra-individuelles et identifier les facteurs prédictifs de la réponse prophylactique au lithium

Nous avons évalué, par simulation, l'impact du plan expérimental croisé par rapport au plan parallèle, ainsi que le choix du modèle statistique d'analyse, pour des études pharmacogénétiques évaluant deux traitements (candidat et référence) lorsqu'un polymorphisme génétique augmente ou non l'efficacité du traitement candidat par rapport à la référence. Les résultats de cette étude de simulation montrent que le choix du modèle d'abord, puis le choix du plan expérimental ensuite affectent fortement non seulement l'erreur de type I et la puissance de détecter une interaction gène-traitement, mais aussi l'attribution correcte du traitement.

Ces travaux confortent la nécessité d'utiliser des outils statistiques et des plans expérimentaux adéquats dans l'analyse d'un essai clinique ou d'une étude pharmaco-épidémiologique pour caractériser et quantifier la variabilité de la réponse pharmacologique.

Mots clés : Médecine de précision ; Interaction gène-traitement ; Pharmacométrie ; Landmark ; Plan expérimental croisé ; β -bloquants ; Lithium à libération prolongé.

SUMMARY

The increasing number of patients with chronic diseases, most of whom are subject to long-term treatment, justifies the exploration and characterisation of phenotypic and genetic factors of pharmacological response. The identification and estimation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic variability involved in the response to a treatment are essential steps in this exploration to achieve precision medicine.

We studied the re-introduction of β -blockers after cardiac surgery in a prospective multicentre cohort of patients receiving chronic β -blocker therapy and who underwent cardiac surgery. With a landmark analysis, we have shown the efficacy of reintroducing β -blockers 72 hours after cardiac surgery on the occurrence of atrial fibrillation.

We modelled, using a population approach, the serum, erythrocyte and urine concentration data of once-daily sustained-release lithium in bipolar patients undergoing treatment for at least two years. A clinical research protocol was then written, with an optimization of sampling times, based on the pharmacokinetic model obtained, to characterise inter- and intra-individual variability and to identify predictive factors of the prophylactic response to lithium.

We evaluated, by simulation, the impact of the crossover versus parallel design, as well as the choice of statistical model during the analysis, in pharmacogenetic studies evaluating two treatments (candidate and reference) when a genetic polymorphism increases or not the efficacy of the candidate treatment compared to the reference. The results of this simulation study show that the choice of the model and the choice of the experimental design strongly affect not only the type I error and the power to detect a gene-treatment interaction, but also the correct allocation of the treatment.

This work reinforces the need to use adequate statistical tools and experimental designs in the analysis of a clinical trial or pharmacoepidemiological study to characterize and quantify the variability of the pharmacological response.

Key words: Precision medicine; Gene-treatment interaction; Pharmacometrics; Landmark; Cross-over design; β -blockers; Sustained release lithium.

Table des matières

Résumé.....	7
Summary	8
Table des matières	9
Productions scientifiques liées a la thèse.....	11
Chapitre 1 : Introduction.....	13
1 La réponse pharmacologique.....	14
1.1 Le médicament.....	14
1.2 Variabilité de la réponse pharmacologique	15
1.3 Exemple du lithium.....	16
1.3.1 Le trouble bipolaire	17
1.3.2 La réponse prophylactique au lithium.....	18
1.3.3 Profil pharmacocinétique.....	20
1.3.4 Facteurs de variabilité pharmacocinétique.....	21
1.4 Exemple des β -bloquants	25
1.4.1 Hypertension artérielle et coronaropathies.....	25
1.4.2 Réintroduction post-opératoire après chirurgie cardiaque	26
1.4.3 Données pharmacocinétiques-pharmacodynamiques	27
1.4.4 Facteurs de variabilité de la réponse adrénergique aux bêtabloquants.....	28
2 Modélisation de la réponse pharmacologique	30
2.1 Plan expérimental croisé.....	30
2.2 Modélisation par approche de population.....	34
2.3 Analyse par landmark.....	37
Objectifs de la thèse.....	41
Chapitre 2 : Temporalité de réintroduction des β -bloquants et occurrence de la fibrillation auriculaire postopératoire après chirurgie cardiaque	43

1	Résumé.....	43
2	Article 1 (publié).....	45
Chapitre 3 : Modélisation par approche de population et optimisation de protocole : application à l'étude pharmacocinétique du lithium à libération prolongée.....		
		60
1	Pharmacocinétique du lithium à libération prolongée chez des patients atteints de troubles bipolaires.....	60
1.1	Résumé.....	60
1.2	Article 2 (publié).....	62
2	Définition des prélèvements pour le protocole PHRC PopKLi.....	82
2.1	Introduction.....	82
2.2	Matériel et méthode.....	82
2.3	Résultats et perspectives.....	83
Chapitre 4 : Influence du plan expérimental et du modèle statistique dans les études pharmacogénétiques avec interaction gène-traitement.....		
		87
1	Résumé.....	87
2	Article 3 (publié).....	90
Chapitre 5 : Discussion générale.....		
		126
1	Variabilité et exposition dépendante du temps.....	126
2	Variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique.....	129
3	Interaction gène-traitement et médecine de précision.....	132
4	Conclusion.....	135
BIBLIOGRAPHIE.....		
		136
ANNEXE.....		
		153
Annexe I : Echelle d'Alda (Grof et al. 2002) traduite en français.....		
		153
Annexe II : Chapitre 2 du livre The Science and Practice of Lithium.....		
		155
Annexe III : Protocole du programme hospitalier de recherche clinique AOR14096 PopKLi.....		
		168

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES LIEES A LA THESE

Articles publiés

Couffignal C, Bertrand J, Sportiche S, Jarroir M, El Balkhi S, Djebrani-Oussedik N, Poupon J, Declèves X, Mentré F, Bellivier F. **Population pharmacokinetic modeling of sustained release lithium in the serum, erythrocytes and urine of patients with bipolar disorder.** *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2019 Apr;75(4):519–28.

Couffignal C, Amour J, Ait-Hamou N, Cholley B, Fellahi J-L, Duval X, Costa De Beauregard Y, Nataf P, Dilly M-P, Provenchère S, Montravers P, Mentré F, Longrois D. **Timing of β -Blocker Reintroduction and the Occurrence of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study.** *Anesthesiology*. 2020; 132(2):267–79.

Couffignal C, Mentré F, Bertrand J. **Impact of study design and statistical model in pharmacogenetic studies with gene-treatment interaction.** *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2021 Apr;10(4):340–9.

Communications affichées

Longrois D, Couffignal C, Ait-Hamou N, Amour J, Cholley B, Dilly M-P, Fellahi J-L, Costa De Beauregard Y, Duval X, Mentré F. **Indispensable optimisation de la réintroduction des bêtabloquants après chirurgie cardiaque. Résultats de l'étude Bêtabloquants Avant et Après Chirurgie Cardiaque (BBAACC).** SFAR, 17-19/09/2015

Couffignal C, Bertrand J, Sportiche S, Jarroir M, Declèves X, Mentré F, Bellivier F. **Population pharmacokinetic modeling of sustained-release lithium in the serum, erythrocytes and urine of patients with bipolar disorder.** PAGE, 6-9/06/2017, Budapest, Hungary

Couffignal C, Mentré F, Bertrand J. **Interest of crossover studies to detect different pharmacogenetic effects between two treatments.** ISCB, 14-18/07/2019

Livre

Couffignal C, Chevillard L, Balkhi SE, Cisternino S, Declèves X. **The Pharmacokinetics of Lithium.** In: Malhi GS, Masson M, Bellivier F. *The Science and Practice of Lithium Therapy*. Springer International Publishing; 2017 p. 25–53.

Chapitre 1 : Introduction

Les affections chroniques comprennent un certain nombre de maladies, dont les maladies non-transmissibles (maladies cardio-vasculaires, pathologies pulmonaires, par ex.), les maladies transmissibles persistantes (SIDA par ex.), les affections psychiatriques de longue durée, les handicaps physiques (cécité, amputation par ex.). Au niveau mondial, ces affections sont responsables de plus de 36 millions de décès dans le monde chaque année. Les maladies cardiovasculaires sont en première ligne, 17,3 millions de décès par an, suivies des cancers (7,6 millions), des maladies respiratoires (4,2 millions) et du diabète (1,3 million) (Organisation mondiale de la santé OMS 2014). Du fait du vieillissement de la population le nombre de patients souffrant d'une affection chronique est en constante augmentation (Les maladies chroniques, Avis CESE 2019).

La maladie chronique est définie par l'OMS comme une affection de longue durée qui, en règle générale, évolue lentement et nécessite un traitement et des soins à long terme (Innovative Care for Chronic Conditions, Rapport Global OMS 2002) entraînant une dépendance vis-à-vis d'un médicament, d'un régime, d'une technologie médicale, d'un appareillage ou d'une assistance personnelle et des besoins réguliers de soins médicaux ou paramédicaux, de soutien psychologique et d'éducation thérapeutique.

Ces maladies chroniques, associées à une consommation sur le long terme de médicaments, inscrivent le besoin d'une médecine de précision dans le développement et l'évaluation en pratique clinique du médicament. La médecine de précision (European Perspectives in Personalised Medicine, Conférence Commission Européen 2011) est "une approche émergente du traitement et de la prévention des maladies qui tient compte de la variabilité individuelle des gènes, de l'environnement et du mode de vie de chaque personne" (définition de la U.S. National Library of Medicine). Cette approche permet aux cliniciens et aux chercheurs de définir quelles stratégies de traitement et de prévention d'une maladie particulière fonctionneront chez quels groupes de personnes (Jameson and Longo 2015). Elle s'oppose à l'approche "one-size-fit-all", dans laquelle les stratégies de traitement et de prévention des maladies sont étudiées pour un profil standard, sans tenir compte des différences entre les individus. Pour aboutir à une médecine de précision, identifier et quantifier la variabilité pharmacocinétique-pharmacodynamique de la réponse pharmacologique sont des étapes clés. La variabilité pharmacocinétique – correspondant à l'étude du devenir du médicament dans l'organisme en fonction du temps – et, la variabilité des effets pharmacodynamiques – modifications mesurables et reproductibles souhaitées ou indésirables dues à l'administration du médicament –, vont résulter de différents facteurs caractérisant le patient et son environnement (Dangoumau 2006). Le facteur

génétique, facteur intrinsèque du patient, va être spécifiquement identifié par la pharmacogénétique étudiant les effets pharmacodynamiques et les réponses aux médicaments en fonction de l'hérédité. Des effets pharmacodynamiques vont découler la réponse thérapeutique définie comme l'impact d'un médicament sur une pathologie. L'observation de cette réponse thérapeutique est l'objectif principal des essais cliniques dédiés à un groupe échantillonné de patients. Les études de pharmaco-épidémiologie dites « études de la réalité » viennent compléter l'évaluation des réponses pharmacologiques et thérapeutiques en décrivant l'usage d'un médicament ou en aidant aux choix entre différents traitements dans une population de patients.

Dans cette introduction nous définissons la réponse pharmacologique et les sources de variabilité avec deux exemples de traitements prescrits dans le cadre d'une maladie chronique, le lithium dans les troubles bipolaires et les β -bloquants dans les maladies cardiovasculaires. Ensuite, trois modalités de modélisation de la réponse pharmacologique, utilisées dans cette thèse, sont présentées : (i) le plan expérimental croisé appliqué à l'évaluation des effets pharmacodynamiques et de la réponse thérapeutique, (ii) la modélisation par approche de population appliquée à l'évaluation de la variabilité pharmacocinétique-pharmacodynamique, et (iii) l'analyse par landmark appliquée à l'évaluation d'une exposition à un médicament dépendante du temps.

1 La réponse pharmacologique

La réponse pharmacologique d'un individu à l'administration d'un médicament aboutit à des effets souhaités, correspondant à un objectif thérapeutique, et d'effets non souhaités, les effets indésirables.

1.1 Le médicament

Selon le code de la Santé publique (article L.5111-1), le médicament se définit comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Les médicaments sont ainsi des substances chimiques exerçant un effet pharmacodynamique par l'intermédiaire d'interactions avec un ou plusieurs systèmes biologiques de complexité variable. Un médicament agit sur une cible cellulaire (récepteur membranaire, canal, enzyme, transporteur par ex.) ; soit directement, soit par l'intermédiaire d'un système effecteur. La localisation des cibles et

le type d'effecteur déterminent la réponse provoquée par l'interaction du médicament avec sa cible biologique.

Le médicament se présente sous différentes formes galéniques. Les deux majoritaires sont la forme orale ou la forme intra-veineuse (IV). Chaque forme galénique doit permettre à la substance active d'atteindre une cible dédiée (tissus, compartiment liquidien, bactérie, virus par ex.) le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque. La forme galénique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (bolus IV instantané, infusion en continue, forme orale à libération immédiate, forme orale à libération prolongée) et du patient (population adulte, population pédiatrique, population gériatrique).

Pour un patient donné, l'objectif est de lui proposer une prise en charge avec un rapport bénéfice/risque favorable soit, en pratique, l'administration du médicament approprié, à la bonne dose avec le bon schéma posologique et une durée adaptée pour une réponse pharmacologique optimisée avec un maximum d'effets thérapeutiques et sans ou un minimum d'effets indésirables.

1.2 Variabilité de la réponse pharmacologique

La variabilité dans la réponse à un traitement peut être décomposée en une variabilité pharmacocinétique et une variabilité pharmacodynamique.

Pour chaque individu, cette variabilité est modulée par de très nombreux facteurs dépendants :

- ✓ du traitement
 - processus ADME (administration, distribution, métabolisation, élimination)
 - site d'action
 - nombre de cibles présentes
 - niveau de couplage entre la cible et un éventuel effecteur
- ✓ du patient
 - génétiques (déterminant, par ex., l'activité des enzymes responsables de la biotransformation du produit parent ou le nombre des récepteurs cibles)
 - pathologiques (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, état nutritionnel, par ex.)
 - physiologiques (grossesse, vieillissement, masse corporelle, par ex.)
- ✓ de l'environnement
 - polluants
 - exposition à des toxiques (alcool, tabagisme)
 - pratiques alimentaire et sportive

- administration concomitante d'autres médicaments

La compilation de ces facteurs est une source importante de variabilité inter et intra-individuelles de la réponse pharmacologique lors de l'administration d'une dose standard de médicament. La variabilité intra-individuelle est la variabilité des mesures réalisées successivement chez un même sujet à distinguer de l'erreur métrologique.

Les sources de variabilité quelles soient intra-individuelle au cours d'un traitement ou inter-individuelle en fonction des populations cibles nécessitent d'être explorées, estimées et anticipées lors d'une prise en charge thérapeutique.

Nous détaillons dans la suite de cette partie introductive l'impact des facteurs de variabilité sur les paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, par l'identification de covariables (clinique, biologique, génétique, environnemental, par ex.) ou de marqueurs prédictifs d'une réponse pharmacologique avec deux illustrations : la réponse prophylactique au lithium et la réintroduction des β -bloquants oraux après chirurgie cardiaque.

1.3 Exemple du lithium

Le lithium est considéré comme le traitement thymorégulateur de première intention de la prévention de la récurrence maniaque et dépressive dans les troubles bipolaires et le seul thymorégulateur efficace en prévention des rechutes précoces (Goodwin et al. 2016) soit une action prophylactique. Il est également utilisé de façon curative lors d'états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. Il est administré oralement sous forme de carbonate de lithium (Figure 1), à libération immédiate (Téralithe 250® AMM en 1992) ou à libération prolongée (LP) (Téralithe LP 400® AMM en 1994), forme la plus prescrite actuellement en France et en Europe.

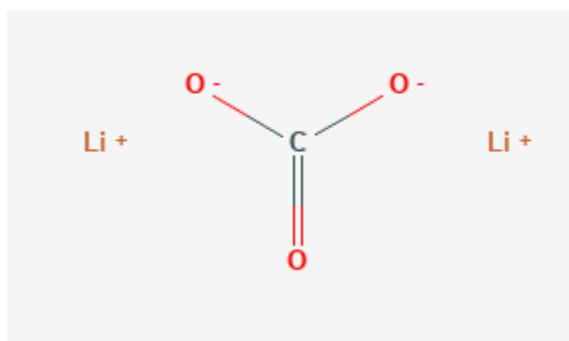


Figure 1 : Structure chimique du carbonate de lithium (Li_2CO_3)

La formulation galénique de la forme LP est un mélange d'hydroxypropylcelluloses de viscosité différente permettant la formation d'une matrice hydrophile au contact des fluides digestifs. Le comprimé de lithium LP va ainsi lentement se dissoudre assurant une diffusion lente (Glomot 1997).

Ses modalités d'utilisation ne sont pas simples, du fait de sa marge thérapeutique étroite, imposant un suivi thérapeutique par dosage sérique régulier de la molécule (fréquence 3 à 6 mois et lors d'événement intercurrent) : sous-dosé il sera inefficace et surdosé, il peut entraîner des effets secondaires pouvant aller jusqu'à l'intoxication.

La marge thérapeutique représente l'intervalle d'exposition au médicament dans lequel le médicament est efficace avec une toxicité limitée (Mathijssen et al. 2014). En dehors de cette marge thérapeutique, la survenue d'effets toxiques ou un manque d'efficacité peuvent être observés dans une population en fonction de l'exposition du patient au traitement soit une relation dose - exposition qui n'est pas toujours linéaire. Il est nécessaire de maintenir chez un patient cette exposition et pour cela de connaître les facteurs pouvant interférer et résulter en une exposition trop faible et donc un médicament inefficace, ou une exposition trop importante avec un risque accru de toxicité pour le patient.

L'intervalle d'exposition cible du lithium sérique (dosage 12h après la prise orale) dépend de l'indication : entre 0,8 et 1 mmol/L pour le traitement d'un épisode maniaque aigu et entre 0,6 et 0,8 mmol/L dans un traitement à visée prophylactique. Toujours pour un dosage 12h après la prise, les recommandations de la HAS (Haute Autorité de santé) préconisent des concentrations prophylactiques à atteindre et à maintenir autour de 0,5 – 0,8 mmol/L pour les formes à libération immédiate (concentration minimale efficace) et de 0,8 à 1,2 mmol/L pour les formes LP (concentration intermédiaire à la 12^{ième} heure) avec une surveillance étroite des effets indésirables.

Les doses nécessaires pour maintenir la lithiémie dans cet intervalle d'exposition varient selon les individus, la posologie doit donc être individualisée pour chaque patient (Malhi et al. 2016).

Les effets indésirables principaux du lithium à l'instauration du traitement sont bénins comme des troubles digestifs ou des troubles neurologiques mineurs. Les marqueurs d'une intoxication aiguë survenant lors d'un surdosage doivent être connus. Ils sont principalement des troubles de l'équilibre, des effets nauséeux, des tremblements et une sensation de soif. Au long court, l'insuffisance rénale terminale est une complication très rare affectant seulement 1% des patients au-delà de plus de 15 ans de traitement (Tredget et al. 2010).

1.3.1 Le trouble bipolaire

Le trouble bipolaire, pathologie neuro-développementale est un trouble de l'humeur fréquent (1 à 2 % de la population française) et sévère, associé à une importante mortalité (Merikangas et al. 2011). Il est en effet le premier pourvoyeur de mortalité par suicide (Bauer and Mitchner 2004). Au septième rang mondial des causes de handicap des maladies non mortelles (Haute Autorité de santé, 2014), le

trouble bipolaire a également un retentissement considérable sur la vie des patients : la moitié d'entre eux subit une répercussion professionnelle importante (Reed et al. 2010) et 42 % seulement vivent en couple (Goetz et al. 2007). Il débute pour la moitié des sujets atteints avant l'âge de 21 ans (Bellivier et al. 2011; Geoffroy et al. 2013).

Le trouble bipolaire, pathologie chronique, est traité d'une part de façon prophylactique pour la prévention des rechutes thymiques et d'autre part de façon curative pour le traitement des épisodes aigus (maniaque ou dépressif). La sévérité et le mauvais pronostic de cette maladie sont en partie liés à un taux élevé de récurrences des épisodes de l'humeur avec en moyenne 70 à 80% de rechutes en moyenne 2 ans après un épisode majeur et ce malgré un traitement par lithium (Price and Heninger 1994; Maj et al. 1995). Environ un tiers des patients avec des troubles bipolaires et traités par lithium présentent une rémission complète des troubles après cinq à dix ans (Maj et al. 1998). Une méta-analyse de Yildiz et al. en 2011 indiquent aussi que 40% des sujets traités par lithium ne présentent pas d'amélioration malgré une bonne observance. Globalement, une forte variabilité de la réponse prophylactique au lithium est observée avec 40% de non répondeurs, 30 % de très bons répondeurs et 30% de répondeurs partiels (Bellivier et al. 2011).

Il n'existe cependant pas de marqueurs biologique ou qualitatif prédictifs fiables de la réponse prophylactique au lithium qui pourraient aider à identifier ce tiers de patients possiblement très bons répondeurs (Smith et al. 2010; Geoffroy et al. 2014). L'enjeu pronostique va donc être principalement fondé sur des stratégies préventives et de maintien de phases d'euthymie (c'est-à-dire d'humeur « normale ») exemptes de tout symptôme.

1.3.2 La réponse prophylactique au lithium

Définir la réponse prophylactique au lithium est un défi depuis plusieurs années (Grof et al. 1993), avec deux difficultés majeures :

(i) Le délai minimal nécessaire, après le début du traitement, pour statuer sur la réponse prophylactique d'un patient au lithium n'est pas évident. Ce délai est très différent selon les patients : la maladie se stabilisera très rapidement, après seulement quelques prises de lithium, chez certains patients, alors que pour d'autres, plusieurs mois seront nécessaires (Peselow et al. 1994; Maj et al. 1998). Actuellement, les recommandations sont d'attendre deux ans avant de statuer sur le statut répondeur d'un patient (Grof et al. 2002).

(ii) Les critères permettant de définir la réponse au traitement prophylactique par lithium, sont loin d'être consensuels, et ce, pour plusieurs raisons (Montlahuc 2018):

- ✓ La grande hétérogénéité des symptômes, des formes cliniques et de leur évolution entraîne une multitude de possibilités pour une évaluation de l'efficacité du traitement fondée sur la symptomatologie.
- ✓ Le trouble bipolaire impacte également le fonctionnement global du sujet tant sur un plan personnel que professionnel. La réponse pourrait donc également être évaluée sur le pronostic fonctionnel global (personnel, professionnel, qualité de vie).

D'après la revue de littérature réalisée par Montlahuc et al. en 2019, la mesure de la réponse est réalisée selon deux modalités : l'échelle d'Alda (50% des études publiées après 2002) ou la rechute thymique (sous-divisée en trois parties (i) Absence de rechute (ii) Nombre de rechutes thymiques et (iii) Délai jusqu'à hospitalisation ou adjonction d'un autre traitement).

L'échelle d'Alda (annexe I), introduite en 2002, a été proposée devant cette hétérogénéité pour standardiser l'évaluation de la réponse prophylactique au lithium (Grof et al. 2002) l'évaluant après deux ans d'exposition au lithium soit un temps d'évaluation tardif. Elle est construite à partir de deux sous-scores, score A évaluant la symptomatologie et score B évaluant l'imputabilité au lithium ou aux modalités globales de prise en charge.

Assurer une caractérisation précoce de la réponse ou identifier des facteurs associés à cette réponse permettraient d'optimiser la prise en charge thérapeutique thymorégulatrice chez un patient identifié comme potentiel répondeur ainsi que l'absence de prescription d'un traitement potentiellement pourvoyeur d'effets secondaires chez un patient identifié comme non répondeur probable.

Certains facteurs sont d'ores et déjà identifiés comme associés à une réponse favorable au traitement par lithium comme :

- ✓ Les facteurs sociaux-démographiques : âge tardif du début de la maladie ; environnement social stable ; antécédents familiaux avec réponse favorable (Scott et al. 2019)
- ✓ Le sexe féminin s'avère un facteur non-modifiable associé à une réponse défavorable.

Récemment, Lin et al. (2021) ont publié la partie prédicteur clinique de la réponse au traitement au lithium pour les troubles bipolaires de l'étude Pharmacogenomics of Bipolar Disorder (PGBD). Basé sur les données de 345 patients, les prédicteurs cliniques identifiés comprenaient les symptômes communs d'anxiété, les déficiences fonctionnelles, les événements de vie négatifs et les caractéristiques cliniques à vie telles que les antécédents de migraine, des idées/tentatives de suicide et les épisodes mixtes, ainsi que l'évolution chronique de la maladie.

Ces facteurs sont cependant peu ou non modifiables et n'expliquent qu'une faible partie de la variabilité importante de la réponse prophylactique au lithium nécessitant d'explorer cette variabilité.

1.3.3 Profil pharmacocinétique

La pharmacocinétique du lithium pourrait être succinctement décrite, petite molécule métallique administrée sous formes de sel, bien absorbée par le tractus gastro-intestinal, ni fixée aux protéines ni métabolisée avec une élimination rénale linéaire sous forme inchangée. Cependant la méconnaissance de son mécanisme d'action au sein de l'organisme humain, de sa distribution, du passage de la barrière hémato-encéphalique, de l'équilibre sanguin et intra-érythrocytaire et des modalités d'efflux-influx au niveau de la barrière rénale, encourage à poursuivre les investigations pharmacocinétiques et ce en lien avec la réponse prophylactique.

Détaillée dans le chapitre « The Pharmacokinetics of lithium » de Couffignal *et al.* issu du livre « The science and Practice of lithium » (Annexe II), nous reprenons ici brièvement les grandes particularités de la pharmacocinétique du lithium. Après une absorption rapide au niveau du jéjunum et de l'iléon (T_{max} entre 2 et 6 h pour la forme immédiate (Frye *et al.* 1998; Lee *et al.* 1998; Thornhill 1978; Ward *et al.* 1994) et entre 4 et 12h pour la forme LP (Malhi and Tanious 2011)), la biodisponibilité se situe entre 80 et 100% (Hunter 1988; Price and Heninger 1994). Les demi-vies d'absorption (K_a) de la forme immédiate sont de $0,78 \pm 0,05$ heures et de $3,73 \pm 0,37$ heures pour la forme LP (Thornhill 1978). Une C_{max} abaissée est observée pour la forme LP ($C_{max} = 0,33 \pm 0,06$ mmol/L) par rapport à la forme immédiate ($C_{max} = 0,66 \pm 0,10$ mmol/L). Les expositions après absorption (aire sous la courbe, AUC) ne sont pas significativement différentes ($AUC_{0-48h} = 7,65 \pm 1,24$ forme LP et $AUC_{0-48h} = 6,53 \pm 1,38$ mmol.h/L forme immédiate), indiquant une biodisponibilité similaire d'après Cooper *et al.* (1978). Toujours dans l'étude de Cooper *et al.*, une variabilité inter-individuelle réduite jusqu'à 50 % des valeurs de C_{max} s'observe après une administration de la forme LP par rapport à la forme immédiate. En raison de leurs propriétés physico-chimiques et de leur petite taille moléculaire, les ions lithium se répartissent largement dans les espaces extracellulaires et intracellulaires aussi soluble dans l'eau que les ions sodium. Le faible volume de distribution central de lithium, estimé entre 0,8 L/kg à 1,2 L/kg, légèrement supérieur au volume total d'eau corporelle, le rend sensible aux variations de l'équilibre hydrique suite à des changements physiopathologiques.

Non métabolisé, le lithium est éliminé linéairement par voie rénale avec une filtration glomérulaire passive. Soixante-quinze à quatre-vingt pour cent du lithium sont activement réabsorbés dans les tubules proximaux. Une petite proportion peut également être réabsorbée dans l'anse de Henle et par le canal épithélial, impliquant le sodium (eNaC) dans les tubules distaux précoces (Hayslett and Kashgarian 1979), dans des conditions restreintes en sodium (Thomsen and Shirley 2006; Trepiccione and Christensen 2010). La clairance rénale du lithium varie de 0,6 à 2,4 L/h (Ward *et al.* 1994) avec une grande variabilité inter-individuelle (Amdisen 1977; Frye *et al.* 1998; Perry *et al.* 1981). La variabilité

de la clairance inter-individuelle du lithium était de 25 % à 38 % chez les patients bipolaires ayant une fonction rénale normale d'après Yukawa et al. (1993) et Taright et al (1994).

La demi-vie d'élimination dans le plasma varie de 16 à 30 heures chez les volontaires sains et les patients ayant une fonction rénale normale (Arancibia et al. 1986; Cooper et al. 1978; Granneman et al. 1996; Hunter 1988; Lee et al. 1998; Luisier et al. 1987; Thornhill 1978). La demi-vie d'élimination du lithium au cours d'un traitement au lithium à long terme ou chez les patients insuffisants rénaux augmente, pouvant atteindre 50 heures.

Les concentrations érythrocytaires de lithium sont corrélées chez la plupart des patients avec les concentrations sériques, mais sont sujettes à une grande variabilité inter-individuelle. La concentration érythrocytaire semblerait être un meilleur marqueur de la concentration cérébrale de lithium que la concentration sérique mais cette utilisation reste encore mal étayée (Luo et al. 2021). Ainsi, la pharmacocinétique du lithium dans le cerveau, tissu cible, n'a pas encore été bien comprise avec une distribution différente des autres organes et tissus (Komoroski et al. 1997). Dans les études par imagerie dynamique, l'augmentation de la concentration de lithium dans le cerveau se produit après un délai de 24 heures par rapport à l'augmentation dans le sérum et les globules rouges (Hillert et al. 2012; Komoroski et al. 1990; Renshaw and Wicklund 1988). Les concentrations cérébrales théoriques pour un traitement d'entretien chez les patients bipolaires sont d'environ 0,2 - 0,3 mmol/L avec un rapport moyen cerveau/sérum de 0,80 (Grandjean and Aubry 2009a; Komoroski 2005). Du fait de certaines caractéristiques physico-chimiques similaires à celles du sodium, il est suggéré que le lithium détourne les co-transporteurs sodium/organique ou inorganique, comme cela a été démontré dans une culture primaire de cellules neuronales du cortex de souris (Komoroski 2005; Wada et al. 2006). L'importance de ces mécanismes de transport moléculaire est également suggérée dans une étude clinique de pharmacogénomique montrant que SLC4A10, un transporteur de sodium/carbonate (NBC ; famille SLC4) est impliqué dans la réponse au lithium (Rybakowski 2013). La caractérisation de la cinétique cérébrale du lithium, par l'utilisation de séquence ciblées d'imagerie aidera à cerner les facteurs moléculaires impliqués dans le mouvement cérébral du lithium et les cibles pharmacologiques.

1.3.4 Facteurs de variabilité pharmacocinétique

Alors que la variabilité intra-individuelle de la pharmacocinétique du lithium reste faible chez les patients avec une clairance rénale normale et constante, il existe plusieurs facteurs physiologiques et co-médicaments responsables d'une forte variabilité inter-individuelle des paramètres

pharmacocinétiques. Ce paragraphe résume les principaux facteurs qui modulent la pharmacocinétique du lithium.

- Fonction rénale :

L'altération de la fonction rénale, caractérisée par un débit de filtration glomérulaire réduit, s'accompagne d'un défaut d'élimination du médicament. Lors d'une insuffisance rénale, la concentration sérique du lithium augmente rapidement pouvant déclencher une intoxication aiguë symptomatique. Un contrôle préalable de la fonction rénale est fortement recommandé avant tout début de traitement au lithium ainsi que des contrôles réguliers tout au long de ce traitement. Le lithium à lui seul provoque une baisse modeste de la fonction rénale, augmentant ainsi sa demi-vie d'élimination et sa concentration à l'état d'équilibre. Aucune étude n'a à ce jour estimé la variabilité des paramètres pharmacocinétiques pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Une insuffisance rénale connue après l'initiation du lithium est considérée comme une contre-indication, surtout lorsqu'un régime pauvre en sodium est également prescrit (Grandjean and Aubry 2009).

Associées à l'âge, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque peuvent diminuer le taux de filtration glomérulaire et par conséquent réduire davantage l'excrétion rénale de lithium (Sproule et al. 2000), indiquant qu'une dose plus faible de lithium peut être nécessaire chez ces patients.

- Poids corporel

Chez les patients obèses, le volume de distribution à l'état d'équilibre n'est pas significativement différent de celui des patients normo pondérés ($44,5 \pm 9,8$ L contre $41,3 \pm 8,4$ L, respectivement). Par contre, la clairance totale du lithium est plus importante chez les patients obèses ($33,9 \pm 7,0$ mL/min) que chez les sujets non obèses ($23,0 \pm 6,2$ mL/min) (Reiss et al. 1994). Les auteurs Reiss et al. ont aussi montré que le volume de distribution du lithium était significativement corrélé au poids corporel idéal et à la masse maigre, mais pas au poids corporel total. Pour la clairance du lithium, elle était significativement corrélée au poids corporel total mais pas à la clairance de la créatinine chez le patient normo rénal. A dose initiale identique, la dose d'entretien chez les patients obèses nécessitera d'être augmentée pour atteindre des niveaux de concentrations sériques du lithium à l'état d'équilibre similaires à ceux observés chez les patients non obèses.

- Âge

Les patients âgés atteints de troubles bipolaires ont besoin d'une dose de lithium plus faible pour atteindre les mêmes niveaux d'équilibre que ceux observés chez les jeunes adultes avec une clairance rénale normale. Avec le vieillissement, l'altération de la composition corporelle telle que l'augmentation de la graisse corporelle, la diminution de la masse maigre et de l'eau corporelle totale, diminue le volume de distribution du lithium. Le délai pour atteindre l'état d'équilibre avec des doses

répétées de lithium est réduit ainsi que la demi-vie d'élimination avec une augmentation du rapport C_{max}/C_{min} (Sproule et al. 2000). Un syndrome de déshydratation peut également modifier le pourcentage d'eau corporelle totale et par conséquent le volume de distribution du lithium.

Concernant les enfants atteints de trouble bipolaire, la demi-vie d'élimination du lithium est plus courte que les adultes.

L'impact de ces deux derniers facteurs, le poids et l'âge, sur la variabilité pharmacocinétique du lithium est confirmé dans la récente étude de Methaneethorn and Sringam (2019) avec un effectif de 222 patients. Les conclusions étaient cohérentes avec la littérature : l'âge diminue la clairance du lithium et le poids augmente celle-ci.

- Rythme circadien

Le rythme circadien a une influence spécifique sur la pharmacocinétique du lithium. Dans une étude chez le rat, une diminution significative de la concentration sérique de lithium au début de la nuit (faible obscurité), lorsque les rats sont les plus actifs, associée à une forte augmentation de la clairance rénale du lithium est mis en évidence par Olesen and Thomsen (1985). Chez la souris, Shito et al. (1992) ont également signalé des changements de la clairance dépendants du temps entraînant un sur risque de toxicité du lithium. Chez l'homme, une fluctuation de la clairance rénale du lithium entre le jour et de nuit est observée ; Lauritsen et al. (1981) ont montré une augmentation de 20% de la clairance du lithium pendant le jour (1.58 L.h⁻¹) comparé à la nuit (1.24 L.h⁻¹). Murphy (2011) expliqua comment des changements dans le débit de filtration glomérulaire pouvaient entraîner une élimination diurne plus élevée et des variations de la demi-vie d'élimination du lithium. De même, lors du passage de plusieurs à une seule dose quotidienne (usuellement le soir), une réduction de 25% de la dose quotidienne totale est recommandée en raison d'une clairance rénale plus faible la nuit (Ljubicic et al. 2008).

- Grossesse et allaitement

La clairance du lithium augmente de 30 - 50% chez les femmes enceintes en raison d'une augmentation du taux de filtration glomérulaire en particulier pendant les derniers mois de grossesse avec un rapide retour à l'état normal après l'accouchement (Grandjean and Aubry 2009; Schou 1990; Viguera et al. 2002). Un suivi thérapeutique plus fréquent qu'en population générale devra être réalisé. Il est recommandé de suspendre le traitement durant les deux premiers mois de grossesse pour éviter une éventuelle malformation cardiaque liée au lithium et d'éviter l'allaitement, le lithium diffusant librement du plasma maternel au lait maternel (Schou 1990; Yoshida et al. 1999 ; Viguera et al. 2002).

- Interactions médicamenteuses

Les traitements usuels concomitants ont majoritairement un métabolisme hépatique limitant l'impact de ces médicaments sur le lithium et réciproquement (les principaux co-médicaments risperidone; diazépine; clozapine; acide valproïque et perpenazine). Le niveau de risque est faible avec aucun impact sur la concentration sérique du lithium. Une vigilance est requise pour les traitements prescrits pour une autre pathologie ayant un impact sur la balance sodique ou l'équilibre hydrique majoritairement les anti-hypertenseurs. S'y ajoutent les anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentant le risque de toxicité si le suivi thérapeutique n'est pas fait plus fréquemment lors d'une co-administration.

- Pharmacogénétique

Les études sur les mécanismes d'action du lithium et sur la neurobiologie du trouble bipolaire ont conduit à l'identification de plusieurs gènes candidats. Les gènes étudiés pour leur association avec la réponse au lithium sont ceux liés aux neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine et glutamate), aux seconds messagers (voies phosphatidylinositol, adénosine monophosphate cyclique et protéine kinase C), aux neuroprotecteurs (facteur neurotrophique dérivé du cerveau et glycogène synthase kinase 3- β) et un certain nombre d'autres gènes divers (Rybakowski 2013). Dans la synthèse de Rybakowski (2013) l'importance des mécanismes de transport moléculaire est suggérée montrant que SLC4A10, un transporteur de sodium/carbonate (NBC ; famille SLC4) est impliqué dans la réponse au lithium. Au cours des dernières années, un certain nombre d'études d'association pangénomique (GWAS) dans les troubles bipolaires ont été réalisées et certaines d'entre elles se sont également concentrées sur la réponse au lithium. Ils suggèrent des rôles pour le gène du récepteur glutamatergique AMPA (GRIA2) et le gène neuronal du canal 1 cationique sensible à l'amiloride (ACCN1) dans la réponse au lithium à long terme. Pour mieux élucider la génétique de la réponse, le Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen, <http://www.conligen.org/> 2014) a pour objectif d'établir le plus grand échantillon, à ce jour, pour le GWAS de la réponse au lithium dans le trouble bipolaire. L'échantillon comprend actuellement plus de 1 200 patients, caractérisés prospectivement par leur réponse au traitement au lithium selon l'échelle d'Alda. Les résultats préliminaires de cette étude internationale suggèrent une implication possible du gène du transporteur de bicarbonate de sodium (SLC4A10) dans la réponse au lithium (Reinbold et al. 2018).

Le taux de réponse prophylactique au lithium, thymorégulateur de première intention dans les troubles bipolaires, n'est pas complet avec 40% de non répondeurs, 30 % de très bons répondeurs et 30% de répondeurs partiels. La variabilité de la réponse prophylactique du lithium explique l'attente

d'une individualisation des schémas posologiques du lithium et la réalisation d'études contributives pharmacocinétiques-pharmacodynamiques sur l'efficacité prophylactique du lithium. En amont de cette thèse, aucune modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique par approche de population n'était disponible pour le lithium carbonate LP 400mg par 24 heures en 1 prise journalière forme galénique et schéma posologique les plus couramment prescrits en Europe.

1.4 Exemple des β -bloquants

Depuis la fin des années 1990, les β -bloquants constituent une famille hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs β -adrénergiques antagonisant ainsi la liaison des agonistes endogènes (c'est-à-dire la norépinéphrine et l'épinéphrine). Un exemple de formule chimique des β -bloquants est présenté en Figure 2.

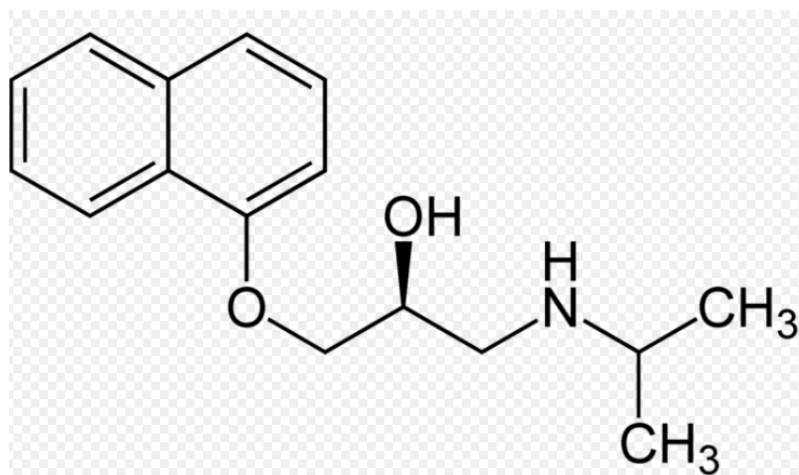


Figure 2 : Formule chimique du propranolol ($C_{16}H_{21}NO_2$)

1.4.1 Hypertension artérielle et coronaropathies

D'utilité majeure de par leur implication thérapeutique dans de nombreuses pathologies cardio-vasculaires, les β -bloquants sont indiqués en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle (près d'un adulte sur trois en France source Santé Publique France 2015) et le traitement des coronaropathies (plus de 20% des patients ayant plus de 60 ans). Ces deux indications reposent sur leurs effets inotropes et chronotropes négatifs. Ils sont associés à une diminution du débit et du travail cardiaques, ce qui diminue les besoins myocardiques en oxygène, bénéfiques dans la maladie coronarienne, et sont également associés à une diminution de la pression artérielle.

Cette famille est majoritairement prescrite sous forme orale et fréquemment associée à d'autres thérapeutiques du champ cardio-vasculaire, avec d'autres familles d'anti-hypertenseurs ou des hypocholestérolémiants.

1.4.2 Réintroduction post-opératoire après chirurgie cardiaque

Lors d'un traitement chronique, il est fortement recommandé de ne pas interrompre le traitement chez les patients recevant un β -bloquant (Kulik et al. 2015; Kristensen et al. 2014). Il existe un risque de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement chronique par β -bloquants caractérisé par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et un risque d'arythmie ou d'ischémie myocardique. Ce syndrome est lié à l'effet des β -bloquants sur la densité des récepteurs β -adrénergiques postsynaptiques, conduisant à un état d'hypersensibilité de ces récepteurs avec une réponse hyperadrénergique au stress en cas de retrait brutal du médicament. L'effet de l'arrêt des β -bloquants est particulièrement net dans la période per-opératoire, avec une augmentation du risque de mortalité identifié dans deux études récentes (Shammash et al. 2001; Hoeks et al. 2007).

Les recommandations nord-américaines (Fleisher et al. 2007) et européenne (Kristensen et al. 2014) sont de continuer le traitement par β -bloquants durant la période péri-opératoire lorsqu'ils sont prescrits pour une indication tels que l'angor, les troubles du rythme, l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque. Ils doivent être prescrits et administrés lors de la prémédication à la dose habituelle. Après l'intervention, ils doivent être repris dans les heures qui suivent par voie orale, si elle est disponible, à la posologie habituelle quel que soit le type de chirurgie (cardiaque ou non cardiaque). Les récentes guidelines (Kulik et al. 2015) maintiennent la recommandation d'une réintroduction des bêtabloquants oraux "dès que possible" en l'absence de contre-indications.

Cependant la gestion de cette réintroduction est complexe après une chirurgie lourde nécessitant un suivi post-opératoire en réanimation, avec des facteurs dépendants du patient et des facteurs dépendants de la prise en charge per-opératoire. La réintroduction d'un traitement par un agent β -bloquant en réanimation nécessite la surveillance de son efficacité et de sa tolérance avec une surveillance constante requise de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. La survenue d'une bradycardie ou d'une hypotension artérielle impose la diminution, voire l'interruption du traitement. L'association d'un traitement β -bloquant à d'autres médicaments antiarythmiques (quinidine, amiodarone, antagonistes calciques) majore le risque de bradycardie sévère, de troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, voire d'arrêt sinusal.

Après une chirurgie cardiaque, une des complications majeures post-opératoires est la fibrillation auriculaire paroxystique transitoire (FA), facteur de morbi-mortalité accrue (O'Brien et al. 2019). Le pic d'apparition d'une FA est d'environ 60 heures après la fin de la chirurgie. Un effet protecteur des β -bloquants en post-opératoire (OR <1) a été identifié dans le cadre d'une prise en charge post-chirurgie cardiaque (Mathew et al. 2004; Blessberger et al. 2019). Plus récemment, les guidelines européennes (O'Brien et al. 2019) sur la gestion de la FA chez les patients subissant une chirurgie cardiaque a donné

une recommandation de classe I pour l'utilisation de β -bloquants oraux pour la prévention de la FA. Ces résultats ne prennent pas en compte le délai de réintroduction post-opératoire très variable malgré une recommandation de réintroduction dès la fin de l'acte chirurgical. En effet, un des facteurs modifiables pour limiter l'événement indésirable FA serait la réintroduction précoce dans les premières 48h post-opératoire des β -bloquants en amont du pic de FA.

1.4.3 Données pharmacocinétiques-pharmacodynamiques

Les différents agents β -bloquants ont des caractéristiques pharmacocinétiques très variables (Smith and Teitler 1999) présentées en Tableau 1. Les agents lipophiles sont fortement liés aux protéines plasmatiques avec une biodisponibilité orale variant de 30% à plus de 90%. Ils sont rapidement métabolisés par le foie et ont une demi-vie d'environ trois heures. Il existe un effet de premier passage hépatique important (propranolol, acébutolol), avec libération de métabolites actifs. Les agents hydrophiles ont un métabolisme lent, ne subissent pas d'effet de premier passage hépatique et ont une demi-vie de l'ordre de 10 à 24 h. Concernant leur distribution, les molécules les plus liposolubles traversent très facilement la barrière hémato-encéphalique, résultant en une forte concentration au niveau du système nerveux central. Ce passage facilité pourrait expliquer la survenue d'effets indésirables de type insomnies et cauchemars. Le passage de la barrière foeto-placentaire peut engendrer des bradycardies fœtales.

La plupart des β -bloquants sont éliminés de façon mixte (rénale et hépatique) sauf les plus hydrosolubles éliminés en quasi-totalité par voie rénale (aténolol, céliprolol, nadolol). Le temps de demi-vie varie de façon importante d'une molécule à l'autre. Les effets indésirables sont rares si les contre-indications sont respectées. Il s'agit de bradycardies, d'hypotensions artérielles, de décompensations d'une insuffisance cardiaque, de vasoconstrictions des extrémités, de troubles de l'érection chez l'homme, de troubles nerveux centraux (cauchemars, insomnies, par ex.) pour les β -bloquants ayant une forte liposolubilité, d'aggravation d'un asthme ou d'un syndrome respiratoire obstructif, ou encore d'épisodes hypoglycémiques chez les sujets diabétiques traités par insuline (Mathieu et al. 2015).

Le choix éclairé du β -bloquant, en fonction de ses propriétés pharmacologiques d'une part et des pathologies associées du patient d'autre part, permet de limiter ces effets. En effet, le choix d'un β -bloquant dépendra de l'importance de

- ✓ sa cardiosélectivité,
- ✓ l'existence d'une activité sympathomimétique intrinsèque,
- ✓ sa liposolubilité (conditionnant le franchissement de la barrière hémato-encéphalique)

- ✓ ses effets stabilisants de membrane dû à l'inhibition de courants ioniques (et donc d'une action anti-arythmique).

Tableau 1 : Propriétés pharmacocinétiques-pharmacodynamiques des agents β -bloquants actuellement disponibles sur le marché en France (issus de la base <https://www.theriaque.org/> 2021 juillet).

DCI	Cardio-sélectif	Demi-vie	Solubilité	Effets particuliers
Pindolol	Non	2-4 h	Lipophile	Forte activité sympathomimétique intrinsèque
Propranolol	Non	3h	Lipophile	Effet anti-arythmique de classe I
Timolol	Non	4h	Lipophile	
Sotalol	Non	10-20h	Hydrophile	Effet anti-arythmique de classe III
Nadolol	Non	16-24h	Hydrophile	
Tertatolol	Non	3h	Lipophile	
Métoprolol	Oui	3,5h	Lipophile	
Acébutolol	Oui	4h	Lipophile	activité sympathomimétique intrinsèque
Betaxolol	Oui	15-20h	Hydrophile	
Aténolol	Oui	9h	Hydrophile	
Bisoprolol	Oui	10-20h	Hydrophile	
Celiprolol	Oui	4-6h	Hydrophile	Vasodilatateur par effet alpha-bloquant et bêta-2 agoniste
Esmolol	Oui	9 min	Hydrophile	Courte durée d'action
Nébivolol	Oui	10-24h	Hydrophile	Vasodilatateur par activation de la NO synthèse endothéliale
Labétalol	Non	4h	Lipophile	Effet alpha-bloquant
Carvédilol	Non	6-10 h	Lipophile	Effet alpha-bloquant
Landiolol	Oui	< 5 min	Hydrophile	Courte durée d'action

1.4.4 Facteurs de variabilité de la réponse adrénurgique aux bêtabloquants

La réponse adrénurgique aux bêtabloquants est très variable d'un individu à l'autre. Dans leur étude Shin and Johnson (2007) montraient que 30 à 60 % des personnes hypertendues traitées par β -bloquants ne réussissaient pas à obtenir un contrôle adéquat de la pression artérielle. Il est probable que cette variabilité soit due à des variations génétiques. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, le choix du β -bloquant est orienté selon la modalité d'élimination soit un β -bloquant non éliminé par l'organisme défaillant. Une adaptation posologique selon la clairance rénale du patient est

recommandée par ex. pour aténolol, betaxolol, bisoprolol, céliprolol, nadolol et une réduction posologique en cas d'insuffisance hépatique pour le tertatolol. Aussi, une attention particulière est recommandée pour les patients âgés. Aucun autre facteur de variabilité n'a été identifié, par ailleurs, comme majeur dans l'adaptation posologique.

Des variations génétiques affectant différentes étapes de l'action des β -bloquants sont identifiées au niveau de la fixation aux récepteurs β -adrénergiques pour bloquer l'action de l'épinéphrine/norépinéphrine ou lors du métabolisme hépatique des β -bloquants lipophiles. Notamment, un polymorphisme nucléotidique (SNP) trouvé dans le gène ADRB1, qui fabrique la protéine récepteur β -adrénergique β 1AR. Certains essais cliniques ont identifiés que les patients porteurs de l'allèle muté réagissaient mieux au traitement par β -bloquants et montraient une diminution significative de la pression artérielle après l'administration du traitement (Pacanowski et al. 2008; Lemaitre et al. 2008; Johnson et al. 2009).

Le gène CYP2D6 est un autre candidat. Ce gène code pour une enzyme hépatique qui est impliquée dans la dégradation de nombreux médicaments, y compris les β -bloquants. Près de 100 variants connus sont déjà connus pour ce gène CYP2D6.

La récente revue de littérature de Thomas and Johnson (2020) réalisée en 2020 s'est intéressée aux facteurs pharmacogénétiques affectant le métabolisme et la réponse thérapeutique aux β -bloquants pour 4 variations génétiques sur les gènes CYP2D6, ADRB1, ADRB2 et GRK5. Une centaine d'étude comprenant des études pharmacocinétiques-pharmacodynamiques et des essais cliniques ont été incluses lorsque le génotype et l'exposition aux β -bloquants étaient documentées. Les auteurs confirment que des polymorphismes spécifiques d'ADRB1 et de GRK5 sont associés à une meilleure efficacité des β -bloquants avec une potentielle utilisation pour guider les décisions thérapeutiques en pratique clinique. L'impact du génotype CYP2D6 sur la réponse antihypertensive reste limité dans ces études pharmacogénétiques probablement dû à la titration de doses très élevées et au pourcentage de métabolisme hépatique des β -bloquants (Zineh et al. 2004). Les auteurs Thomas and Johnson (2020) conclut que sans confirmer le besoin d'un test pharmacogénétique reposant sur le gène CYP2D6, connaître le statut de métaboliseur du patient peut avoir une utilité clinique dans le choix de la molécule β -bloquante.

Continuer à étudier différentes posologies ou co-administrations au regard des variabilités des populations exposées à ce type de traitement reste une démarche active du suivi de cette classe pharmacologique majeure. Un large choix de spécialités de β -bloquants et une adaptation posologique au regard du contexte clinique d'un patient rendent complexe leur réintroduction après une chirurgie

cardiaque. Cette réintroduction se doit d'être évaluée en prenant en compte le facteur temporel de la prise en charge péri-opératoire.

2 Modélisation de la réponse pharmacologique

Caractériser la réponse pharmacologique après l'administration d'un médicament consiste à estimer les paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques d'un traitement et établir les effets cliniques, effets thérapeutiques attendus et effets indésirables non souhaités. Définir un plan expérimental adéquat pour recueillir la réponse thérapeutique et modéliser statistiquement l'effet de cette réponse est un des objectifs de la recherche clinique. Un plan expérimental adéquat assurera de générer des données informatives de type pharmacocinétique-pharmacodynamique parallèlement aux recueils des facteurs environnementaux du patient et de ces propres caractéristiques. Ce plan expérimental permettra également de quantifier l'hétérogénéité pour déterminer si les résultats d'un essai thérapeutique ou d'une étude de pharmaco-épidémiologie s'appliquent identiquement à tous les types de patients inclus (sous-groupes) ; pour obtenir une estimation non biaisée de l'effet du traitement et pouvoir généraliser les résultats.

Pour une prise en charge individualisée, les variabilités inter et intra-individuelle de chaque population éligible doivent être identifiées et quantifiées au regard des facteurs phénotypiques et génétiques. Le critère de jugement définissant la réponse pharmacologique peut être affecté par des facteurs extérieurs au traitement identifié statistique par des méthodes d'ajustement ou par des termes d'interaction.

Ce paragraphe présente trois outils d'évaluation de la réponse pharmacologique utilisés dans le cadre de cette thèse : le plan expérimental croisé, la modélisation pharmacocinétique par approche de population et l'analyse par landmark.

2.1 Plan expérimental croisé

Le plan expérimental croisé, XO pour cross-over en anglais, est un essai utilisant le patient comme son propre contrôle (Grizzle 1965; Senn 2002; Senn 2006). Chaque patient sera exposé aux traitements à l'étude au cours de l'essai par périodes successives.

Principe

Pour chaque plan expérimental XO sont définies la séquence soit l'ordre des traitements et la période soit la durée d'observation par traitement. Les traitements sont usuellement représentés par des

lettres majuscules, telles que A, B, par ex. Le plan expérimental XO le plus courant est AB/BA deux traitement, deux séquences et deux périodes comme montré sur la Figure 3.

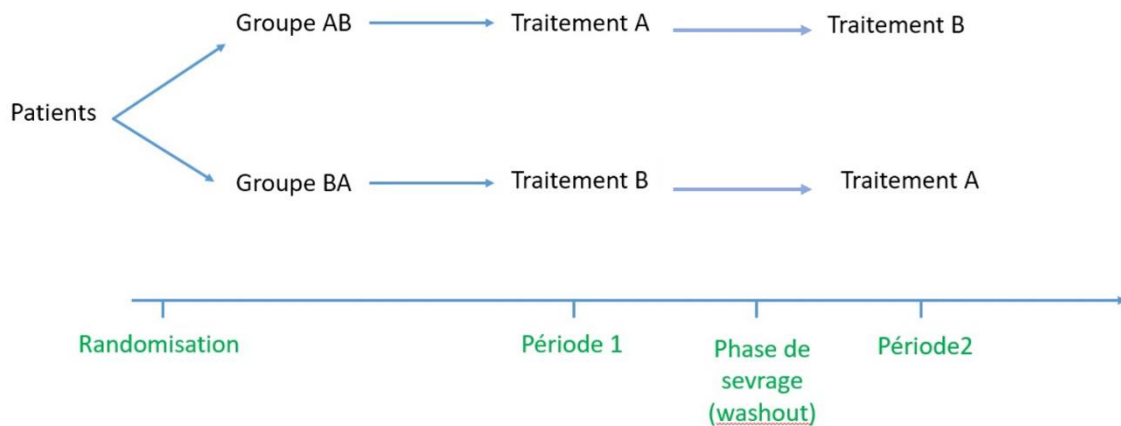


Figure 3 : Représentation schématique d'un essai croisé AB/BA : deux traitements deux séquences deux périodes.

Le temps de participation d'un patient à l'essai est divisé en deux périodes de temps. L'attribution des séquences AB ou BA est réalisée par randomisation. La moitié des patients est assignée à recevoir AB tandis que l'autre moitié reçoit BA. Si tous les patients reçoivent les deux traitements dans le même ordre, la différence entre les traitements sera confondue avec d'autres changements, qui peuvent survenir au fil du temps. Par exemple, dans une étude sur l'effet du traitement sur le taux de cholestérol, les patients peuvent modifier leur régime alimentaire et leur comportement en matière d'exercice physique suite à une prise de conscience des problèmes de santé. Cela se manifesterait probablement par une diminution du taux de cholestérol au cours de la dernière partie de l'étude et pourrait être alors faussement attribué au deuxième traitement. Tout changement qui favorise B par rapport à A dans une séquence favorisera A par rapport à B dans l'autre séquence et s'annulera lors de la comparaison des traitements.

La valeur du critère de jugement est mesurée à la fin de chaque période soit pour chaque patient une mesure par période par traitement, permettant l'estimation des variabilités inter et intra-individuelles.

Applications

Un tel protocole est applicable pour une maladie chronique et stable et pour des traitements dont l'action est rapidement réversible exemple pour l'asthme, l'arthrite, le reflux gastro-œsophagien ou l'hypertension. Il ne s'applique pas à des traitements ayant une action curative directe, à des événements cliniques non réversibles et à une maladie évoluant vers une guérison spontanément. En

effet, les traitements ne doivent pas assurer une guérison complète, mais seulement soulager l'état symptomatique de la maladie avec un effet observé rapide.

Ce plan expérimental est, également, souvent utilisé chez l'individu sain pour des études de bioéquivalence, de pharmacocinétique ou d'évaluation d'interactions entre médicaments. Fréquemment utilisé pour un critère de jugement intermédiaire quantitatif, le plan expérimental XO est néanmoins applicable pour des critères de jugement qualitatifs (Ezzet and Whitehead 1992) ou de type temps-événements pour des événements récurrents (Feingold and Gillespie 1996). Le principe de l'essai croisé permet aussi la réalisation d'essai de taille 1 (N-of-1 trial). Ces essais qui ne portent que sur un patient, correspondent à une succession d'administrations dans un ordre aléatoire de deux ou plusieurs traitements. Les conclusions sont individuelles mais l'analyse s'effectue aussi sur l'ensemble des patients avec les mêmes limites que le plan expérimental XO.

En 2006 au sein du numéro spécial des 25 ans de la revue *Statistics in Medicine* (Senn 2006), l'auteur S Senn a identifié 171 articles utilisant le plan XO sur les 4000 publiés, soit 4% des publications dont 33% concernant des approches en bioéquivalence. Présenté pour la première fois par Grizzle en 1965 sous l'appellation «two-period change over design», sa mise en pratique se poursuit avec Hills and Armitage (1979) qui présentent de façon détaillée le format AB/BA. Par la suite, Freeman (1989) proposera une approche statistique tenant compte de la spécificité des deux périodes. Plus récemment en 2009, une revue de la littérature réalisée par Mills et al. (2009) a identifié, parmi les 526 essais cliniques randomisés publiés entre 2000 et 2008 dans Medline, 116 essais avec un plan expérimental XO (22%) concernant l'efficacité d'un médicament (48%), l'évaluation pharmacocinétique (28%), ou l'évaluation non-pharmacologique (30%) avec un effectif médian de 15 patients (IQR 8-38).

Avantages

L'avantage du plan expérimental XO réside dans le fait que chaque patient est son propre contrôle, augmentant la précision de l'estimation des variabilités en diminuant quantitativement le terme de variance résiduelle. Le gain de puissance résultant permet une réduction de la taille de l'échantillon nécessaire. Ce plan expérimental permet donc une comparaison plus efficace des traitements par rapport au plan expérimental en bras parallèle, où le patient ne sera affecté qu'un des bras de traitements à l'étude.

Limites

Malgré l'intérêt d'avoir chaque patient comme son propre contrôle, les plans expérimentaux XO présentent certaines faiblesses :

- (i) Typologie de maladie : le plan expérimental XO ne s'applique que pour des maladies chroniques

ou un traitement ayant une action sur les symptômes. Le critère de jugement doit pouvoir être mesuré à plusieurs reprises chez un même patient.

(ii) Effet carry-over : Le problème potentiel de la conception croisée est la persistance de l'effet du traitement administré en période 1 au-delà de cette période, appelé effet carry-over (ou effet résiduel) pouvant biaiser l'estimation des effets directs du traitement administré en période 2. L'incorporation d'une période de sevrage du traitement administré en période 1, dite période wash-out, dans le plan expérimental peut diminuer l'impact de l'effet carryover. Cette période wash-out est définie comme le temps entre les périodes de traitement. Dans les études cliniques, la durée de cette période de sevrage est généralement déterminée comme un multiple de la demi-vie du médicament étudié dans la population concernée. En général, la durée de ce sevrage est au moins 5 fois supérieure à la demi-vie (Center for Drug Evaluation and Research, CDER 2001). Cette période doit être suffisamment longue pour minimiser l'effet carry-over.

Analyse statistique

L'analyse statistique des données issues d'un plan expérimental XO est basée sur la décomposition de la variance prenant en compte la répétition des observations chez un même patient. Ainsi, la variance totale des observations recueillies dans un plan expérimental en cross over a quatre origines distinctes : (i) le traitement, (ii) la période, (iii) la séquence et (iv) le patient.

La répétition d'observations chez un même patient, entraîne l'absence d'indépendance de ces données (et par la même occasion l'absence d'indépendance des résidus du modèle correspondant) nécessitant l'utilisation d'un modèle de régression à effets mixtes. L'effet aléatoire "patient" permet de prendre en compte la corrélation des observations réalisées chez un même patient (soit leur dépendance) et d'estimer correctement la variance résiduelle.

Soit Y_{ij} un événement d'intérêt continu pour un groupe de patients $i = 1, \dots, N$ recevant le traitement T_{ij} à l'occasion $j = 1$ ou 2 pour un plan expérimental standard deux traitement deux séquences deux périodes, s'écrivant comme suivant :

$$Y_{ij} = \mu + \beta_T T_{ij} + b_i + k_{ij}$$

μ intercept moyen

T traitement A ou B

β_T effet traitement

b effet aléatoire de la variabilité inter-individuelle $\sim N(0, \omega^2)$

k effet aléatoire de la variabilité intra-individuelle $\sim N(0, \gamma^2)$

Ce modèle statistique linéaire à effets mixtes est adapté aux données obtenues soit une mesure par patient, par séquence par période permettant une comparaison de moyenne.

Des essais XO plus complexes avec plusieurs séquences et période (i.e. $k > 2$) permettent d'évaluer un ou plusieurs traitements y compris un placebo. La généralisation du plan expérimental XO à plus de deux traitements, nommée le carré latin, est couramment utilisée dans les essais de phase 1 (Senn 2008). Ces essais, adaptés à l'évaluation de traitements dans des maladies très rares, permettent aussi de rechercher le traitement le plus adapté à un patient donné.

2.2 Modélisation par approche de population

La fonction première de la modélisation par approche de population utilisant les modèles non-linéaires à effets mixtes est de décrire de manière quantitative, à partir des estimations des paramètres du modèle, la pharmacocinétique - pharmacodynamie d'une molécule, sa variabilité et les sources de cette variabilité (covariables), soit la pharmacométrie.

La pharmacométrie est définie comme la science de la pharmacologie clinique quantitative (Ette and Williams 2013) étudiant l'interaction entre un organisme (humain ou animal) et le médicament afin de fournir des recommandations d'utilisation des médicaments aux praticiens (Bazzoli et al. 2014).

La modélisation des concentrations d'un médicament se réalise fréquemment par une approche dite compartimentale. Cette modélisation compartimentale considère l'organisme comme une succession de compartiments dans lesquels le médicament se distribue et diffuse de l'un à l'autre puis s'élimine traduisant synthétiquement le processus ADME.

L'approche par effets mixtes s'appliquera ici à une régression non-linéaire décrivant des observations répétées. En effet, dans ce paragraphe, les données longitudinales sont des concentrations obtenues au cours du temps, collectées chez un ensemble de patient, soit plusieurs données par patient avec des variables de régression potentiellement différentes pour chaque patient (doses, posologie, temps de prélèvement). Le modèle pharmacocinétique de population se découpe en plusieurs modèles : le modèle structurel (non linéaire) et le modèle statistique. A ces modèles, il est possible de rajouter un modèle dit « de covariables », permettant l'identification des facteurs, cliniquement pertinents, de la variabilité inter-individuelle (Simon 2012).

Notations

Soit un patient i , l'observation $j=1,\dots,n_{ij}$ mesurée au temps t_{ij} , notée y_{ij} , décrit par l'équation suivante :

$$y_{ij} = f(\theta_i, t_{ij}, z_i) + g(\theta_i, t_{ij}, z_i)\varepsilon_{ij}$$

- θ_i est le vecteur des paramètres du modèle pour le patient i .
- z_i est le vecteur de covariables des paramètres individuels du patient i .
- ε_{ij} est l'erreur résiduelle du modèle pour le patient i au temps t_{ij}

L'erreur résiduelle correspond à la part de variabilité non expliquée par le modèle dont la variabilité est liée aux erreurs de mesures (imprécision des temps de prélèvements, erreur liée à la méthode de mesure des concentrations, etc.). Les erreurs résiduelles sont souvent supposées indépendantes et identiquement distribuées, selon une loi normale de moyenne nulle et de variance unité.

Les fonctions f et g sont des fonctions non linéaires des paramètres individuels θ_i . La fonction f représente le modèle structurel (compartimental) choisi pour décrire l'évolution des concentrations plasmatiques du médicament, et g représente le modèle d'erreur résiduelle, généralement : $g = a + bf$ soit un modèle d'erreur constant si $b = 0$, un modèle d'erreur proportionnel si $a = 0$ et un modèle d'erreur combinée si a et b sont non nuls,

L'intérêt de l'utilisation de modèles mixtes en pharmacocinétique est la possibilité de décomposer les paramètres individuels θ_i en des effets fixes μ et des effets aléatoires individuels η_i . Les paramètres individuels θ_i sont souvent supposés suivre une loi log-normale, ce qui implique que leur logarithme suit une loi normale d'espérance et de variance $\ln(\theta_i) \sim N(\ln \mu, \omega^2)$. Cette hypothèse communément admise permet de contraindre leurs valeurs à des valeurs strictement positives ce qui est attendu de par leur interprétation physiologique. Ils s'écrivent alors sous la forme $\theta_i = \mu e^{\eta_i}$. Les effets aléatoires η_i sont supposés suivre une distribution telle que $\eta_i \sim N(0, \Omega)$ où Ω représente la matrice de variance-covariance des effets aléatoires individuels.

Cette matrice est habituellement une matrice diagonale : l'hypothèse sous-jacente est que la corrélation entre les effets aléatoires η_i est nulle.

En étudiant les relations entre des covariables et les paramètres du modèle, une partie de la variabilité de ces paramètres peut être expliquée. Les covariables peuvent être divisées selon leur nature, en variables continues (âge, poids...) ou catégorielles (genre, scores...). Le choix de la relation utilisée dans le modèle pour décrire l'effet de la covariable dépend de sa nature. Par exemple, pour une covariable catégorielle binaire comme le genre (homme *versus* femme), l'effet d'une classe est estimé par rapport à une classe de référence : $\theta = \mu_{(référence)} \times \beta^{CAT}$, et pour

une covariable continue comme le poids, par exemple centrée sur une valeur de référence ici la médiane : $\theta = \mu \times \left(\frac{cov}{cov_{médiane}}\right)^\beta$.

Estimation

Ψ l'ensemble des paramètres de population à estimer, comprend notamment les effets fixes μ et les coefficients β des covariables, les paramètres de g (*a et b*), ainsi que les paramètres décrivant la distribution D des effets aléatoires (comme Ω).

Soit $\ell(Y, \Psi) = p(Y/\Psi)$ la vraisemblance des observations $Y = (y_{ij}; 1 \leq i \leq n, 1 \leq j \leq n_i)$, qui s'écrit comme le produit des vraisemblances de chaque sujet i , $\prod_{i=1}^N \ell(y_i, \Psi)$. Dans les modèles non-linéaires à effets mixtes, la vraisemblance des observations d'un sujet i conditionnellement aux paramètres θ_i de ce sujet s'écrit $p(Y/\theta_i, \Psi)$ aussi appelée la vraisemblance complète. Les paramètres θ_i étant inconnus, $\ell(y_i, \Psi)$ s'obtient en intégrant sur la distribution D :

$$\ell(y_i, \Psi) = \int_D p(y_i/\theta_i, \Psi) d\theta_i$$

Cette vraisemblance n'a pas d'expression analytique lorsque la fonction f est non linéaire. Pour estimer les paramètres Ψ par maximum de vraisemblance, nous avons utilisé l'algorithme SAEM (Stochastic Approximation Expectation Maximisation). C'est un algorithme itératif qui vise à construire une suite de valeurs des paramètres de populations, $\Psi_0, \Psi_1, \dots, \Psi_k, \dots$, convergeant vers l'estimateur du maximum de vraisemblance $\hat{\Psi}$.

Cet algorithme a été développé et mis en œuvre dans le logiciel MONOLIX (Kuhn and Lavielle 2005).

Evaluation du modèle

Elle repose essentiellement sur des graphiques diagnostiques. Ils ont pour rôle d'examiner les déficiences du modèle, de détecter des erreurs dans les données, de donner des indications sur la façon d'améliorer le modèle et de convaincre de l'adéquation du modèle final.

Pour un examen global :

- ✓ Prédictions de populations versus observations
- ✓ Prédictions individuelles versus observations

Pour un examen du modèle d'erreur résiduelle :

- ✓ Résidus moyens pondérés versus prédictions de population
- ✓ Résidus individuels pondérés versus prédictions individuelles
- ✓ Résidus pondérés versus temps

Ils évaluent la répartition uniforme des résidus le long de l'axe des abscisses. Si une tendance est observée, les résidus versus les prédictions permettent de détecter un problème dans le choix du modèle structurel et les résidus versus temps un problème dans le choix du modèle d'erreur.

Pour un examen avancé utilisant des simulations :

- ✓ Les NPDE (Normalized Prediction Distribution Errors responses) reposent sur la normalisation et la décorrélation des erreurs de prédictions. Ils sont obtenus par simulation et sont représentés versus prédictions et temps.
- ✓ Le Visual Predictive Check (VPC) compare les données observées et des intervalles de confiance autour de percentiles prédits obtenus par simulation sous le modèle.

L'ensemble de ces graphiques doit être présenté afin de valider un modèle pharmacocinétique construit par approche de population (Nguyen et al. 2016).

2.3 Analyse par landmark

Lors de la conception d'un plan expérimental, l'approche méthodologique doit permettre d'éviter ou de limiter différents biais plus ou moins contrôlables dont le biais d'immortalité (Suissa 2007). Le temps immortel se réfère à une période de suivi au cours de laquelle l'évènement d'intérêt ne peut survenir (Faillie and Suissa 2015). Par exemple, dans les études de cohorte sur les effets pharmacologiques, une période de temps immortel s'observe lorsque, dans le groupe exposé au traitement à l'étude, un délai sépare le début du suivi et le moment où le patient est exposé. Pendant le temps de suivi sans évènement, ces sujets ne sont pas (encore) exposés et devraient donc appartenir au groupe non exposé. Le biais de temps d'immortalité survient soit lorsque cette période est attribuée à tort au groupe exposé (biais de classement), soit lorsqu'elle est exclue de l'analyse (biais de sélection). Dans les deux cas, le biais procure un avantage au groupe exposé se traduisant par une sous-estimation du risque relatif c'est-à-dire une tendance à montrer un effet protecteur du traitement étudié (Figure 4 modèle A).

Une solution méthodologique est de considérer l'exposition comme variable dépendante du temps, dépendance devant être pris en compte dans la méthodologie statistique.

Présenté par Anderson et al. (1983) dans le Journal of Clinical Oncology (JCO) l'analyse par landmark est une méthode d'analyse utilisée pour prendre en compte les variables d'exposition dépendantes du temps. L'analyse par landmark est très répandue dans l'évaluation de la réponse tumorale. Dans Pubmed, sur la période 1980-2020, Plus de 800 publications sont retrouvées appliquant l'analyse par landmark en amont de la modélisation temps-événement dont un peu plus de 600 en cancérologie. L'analyse par landmark peut également s'appliquer à une modélisation logistique dont la variable explicative est dépendante du temps. Concrètement dans l'analyse par landmark, un temps fixe (nommé temps landmark par la suite) suivant une intervention (intervention thérapeutique ou tout type d'intervention inscrite au protocole) est choisi comme point de repère pour la conduite de

l'analyse statistique (ici analyse d'un événement binaire oui/non, observé/non observé) (illustré en Figure 4 modèle B). Seuls les patients sans réalisation de l'événement au temps landmark sont inclus dans l'analyse, séparés en 2 catégories selon leur statut d'exposition jusqu'à ce temps landmark. Ainsi, l'analyse par landmark ignore toutes les expositions (ici à une thérapeutique) après le temps landmark de référence et tous les événements le précédent. Pour chaque landmark, il est désormais possible d'évaluer, conditionnellement au statut d'exposition des patients, n'ayant pas présenté l'événement jusque-là, si l'événement dépend de l'exposition du patient, avec des métriques d'association et des tests statistiques adéquats. L'analyse par landmark, simple dans son exécution, sa description, et sa présentation graphique fournit, par ailleurs, un message clair (Dafni 2011). Elle s'applique en général à la classification de tout groupe formé au cours d'un suivi avec un risque ayant une dynamique croissante ou décroissante. De telles situations surviennent fréquemment dans les études observationnelles, par exemple, la classification « traitement/ pas de traitement » dans le cas de patients recevant une transplantation cardiaque ou la classification en groupes constitués selon l'observance thérapeutique soit « arrêt complet du traitement / observance incomplète / traitement actif ». Par exemple les auteurs Tricoci *et al.* ont évalué l'effet de l'angiographie coronarienne en tant que variable dépendante du temps sur l'événement cardiovasculaire avec des temps landmark répétés de 6 heures (délai de référence d'accès à l'angiographie) par une régression logistique. Pour chaque temps, l'analyse a comparé les patients ayant subi une angiographie précoce à ceux ayant subi une angiographie tardive au cours de leur hospitalisation ou n'en ayant jamais subie. A la fin de chaque période de 6 heures la suivante était donc traitée comme une nouvelle « référence ». Les auteurs justifient l'utilisation de l'analyse par landmark par la minimisation du biais de survie et l'intégration d'événements cliniques dépendants du temps.

Les deux principales limites de cette méthode sont i) la fixation arbitraire des temps landmark et ii) les événements trop précoces (survenant avant le premier temps landmark).

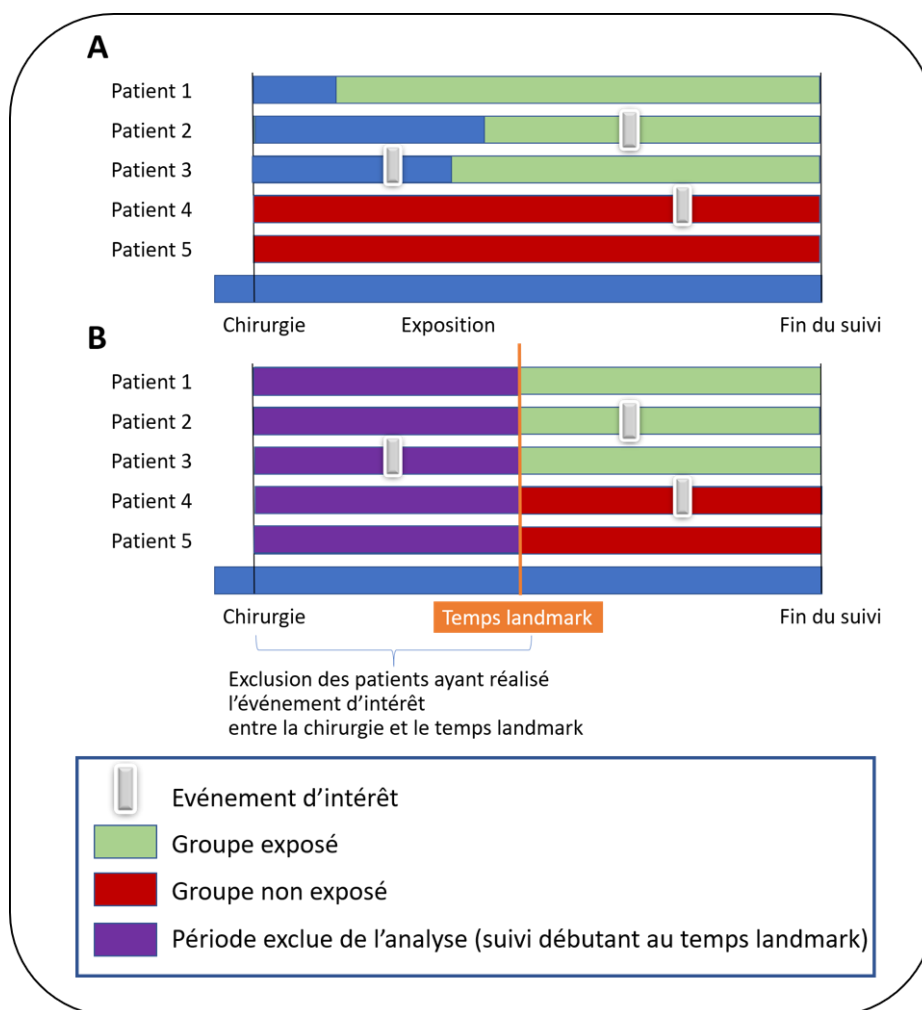


Figure 4 Illustration basée sur l'exemple du travail présenté au chapitre 3 d'après Weberpals et al. (2018) : deux plans expérimentaux (A) avec un biais d'immortalité (B) avec une approche landmark

Les temps landmark doivent être définis a priori lors de la rédaction du plan d'analyse statistique et en lien avec les temps d'évaluation proposés afin d'éviter le biais de décisions motivées par les données. Si ce choix n'est pas étayé par la littérature ou par le contexte du suivi du patient, une analyse de sensibilité pourra être proposée.

La seconde problématique, illustrée dans l'étude de simulation présentée par Dafni (2011) est la réalisation de l'événement en amont du premier temps landmark impactant le calcul de la mesure d'association. Basé sur des simulations, Dafni rapporte que l'effet thérapeutique estimé est diminué suivant que le temps landmark est fixé à 3 ou 6 mois. La fixation trop tardive du temps landmark par rapport à la survenue de l'événement à l'étude provoque donc une surestimation de l'effet thérapeutique. Ainsi il est fortement recommandé de fournir une analyse de sensibilité comprenant des données en amont du premier temps landmark.

L'approche landmark est un outil utile reconnu pour éliminer le biais d'immortalité dans les cas où la réponse peut se produire relativement rapidement après le début du traitement (par ex., cancer colorectal avancé). Dans les cas où la réponse au traitement se produit tardivement (par ex., leucémie chronique), cette approche n'est pas recommandée.

L'analyse par landmark, en s'appuyant sur des marqueurs de temporalité, est particulièrement adaptée pour identifier des facteurs de risques et ainsi prédire le devenir des patients et proposer des modalités de prise en charge.

Objectifs de la thèse

L'objectif des travaux de cette thèse porte sur l'étude de la variabilité de la réponse thérapeutique dans le contexte d'une maladie chronique. Les trois travaux appliqués et le travail méthodologique s'attachent à caractériser et quantifier cette variabilité, pour ensuite identifier des marqueurs prédictifs de la réponse pharmacologique et des effets thérapeutiques.

Dans un premier temps, nous avons exploité les données d'une cohorte multicentrique prospective conduite chez des patients recevant un traitement chronique par β -bloquants ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque. Présenté dans le chapitre 2, ce travail, reposant sur une analyse par landmark, a évalué l'impact d'une réintroduction de β -bloquants après chirurgie cardiaque sur la survenue de fibrillation auriculaire.

Dans un second temps, nous avons cherché, dans les travaux présentés dans le chapitre 3, à modéliser les données d'une étude pilote pour développer et évaluer un modèle pharmacocinétique du lithium LP en une prise par jour chez des patients bipolaires sous traitement depuis au moins deux ans. Dans la continuité de ce travail, un protocole de recherche clinique a été rédigé basé sur un recrutement de 100 patients avec un suivi longitudinal prospectif de deux ans pour caractériser les variabilités inter et intra-individuelle et l'identification de facteurs prédictifs de la réponse prophylactique au lithium. Les temps de prélèvements de ce second projet ont été optimisés à partir des estimations des paramètres pharmacocinétiques du modèle défini dans le premier travail présenté au chapitre 3.

Enfin, le dernier travail, présenté au chapitre 4, est une étude de simulation évaluant l'impact du plan expérimental XO et du modèle statistique sur la puissance d'une étude pharmacogénétique évaluant deux traitements (candidat et référence) lorsqu'un polymorphisme génétique augmente ou n'augmente pas l'efficacité du traitement candidat. Dans ce travail, nous considérons la composante génétique de la variabilité de la réponse thérapeutique dans le cadre de la médecine de précision.

Pour finir, nous discutons de l'ensemble de ces travaux et des perspectives de cette thèse dans le chapitre 5.

Chapitre 2 : Temporalité de réintroduction des β -bloquants et occurrence de la fibrillation auriculaire postopératoire après chirurgie cardiaque

1 Résumé

La fibrillation auriculaire (FA) paroxystique transitoire après chirurgie cardiaque est la complication la plus fréquente survenant en post-opératoire. Elle est associée à une morbi-mortalité accrue avec une augmentation de la mortalité (2 fois) et de la morbidité (2-6 fois) de type accident vasculaire cérébral. Elle est aussi associée à une augmentation des lésions rénales aiguës (Greenberg et al. 2017), de la durée d'hospitalisation (augmentation de 5 jours) et de la durée de séjour en réanimation (O'Brien et al. 2019). La FA après chirurgie cardiaque survient chez 10 à 65 % des patients, en fonction du profil du patient, du type de chirurgie, de la méthode de surveillance de l'arythmie et de la définition de l'arythmie (Walter and Heringlake 2020). Une méta-analyse, comprenant 24 essais, en a estimé l'incidence à 26,7 % (Maisel et al. 2001). Cette complication de l'arythmie survient le plus souvent entre les deuxième et quatrième jours postopératoires en un unique épisode, mais elle peut se reproduire dans 40 % des cas. La plupart des facteurs de risque de FA post-opératoire ne sont pas modifiables (âge, antécédents de FA paroxystique, obésité, maladie pulmonaire obstructive chronique, insuffisance rénale chronique, cardiopathie rhumatismale et genre masculin). L'un des rares facteurs de risque modifiables est la réintroduction précoce (occurrence dans les 48h post-opératoire) des β -bloquants oraux chez les patients recevant au préalable un traitement chronique par β -bloquant.

Au sein de quatre centres d'anesthésie-réanimation experts de la prise en charge péri-opératoire lors d'une chirurgie cardiaque, une cohorte prospective est constituée dans le but d'évaluer l'influence de la prise de β -bloquants sur les FA et pour la première fois d'évaluer la temporalité d'une réintroduction. Après l'inclusion des patients recevant un traitement chronique par β -bloquant et ayant subi une chirurgie cardiaque, un suivi est réalisé pendant 192 heures après la chirurgie (8 jours) avec un recueil précis de l'évènement FA, des contre-indications à la réintroduction des β -bloquants et du délai de réintroduction des β -bloquants.

Pour étudier l'impact de la temporalité de réintroduction des β -bloquants après chirurgie cardiaque chez des patients recevant un traitement chronique par β -bloquant sur l'occurrence de FA, une analyse par landmark est proposée pour répondre à la problématique d'échantillon réalisant l'évènement

« maladie » (ici la complication FA) avant d'être exposé (ici à la réintroduction du β -bloquant). Motivé par l'hypothèse que l'exposition à la réintroduction d'un β -bloquant a un impact modificateur sur la survenue de l'événement FA et que cette exposition survient précocement dans le contexte postopératoire, l'analyse par landmark s'avère un outil d'analyse adapté pour éliminer le biais d'immortalité dans le cas où la réponse (ici événement FA oui/non) survient tôt après le début du traitement (ici réintroduction β -bloquant). Nous avons défini quatre temps de landmark (24h, 48h, 72h et 96h). A chaque temps landmark, l'association entre la survenue d'une FA (ou d'un décès) et la réintroduction du β -bloquant est estimée en utilisant une régression logistique multivariée. Le modèle multivarié est construit avec les paramètres prédictifs d'une survenue de FA en pré et per-opératoire. Sur 663 patients inclus, les β -bloquants ont été réintroduits chez 80% des patients mais uniquement 39% dans les premières 48h après chirurgie avec une médiane de réintroduction de 49,5h (intervalle de confiance à 95%, [48-51,5]). Une FA était survenue chez 43% des patients et quatre décès ont été enregistrés (1%). Parmi ces patients, 79% ont eu une réintroduction de leur β -bloquant pendant le suivi. Trois facteurs pré- et per-opératoire sont significativement associés à la survenue de FA (ou décès) (1) Age des patients « 65 à 75 ans » : odds ratio ajusté = 2,12 [1,44-3,12] et « supérieur à 75 ans » odds ratio ajusté = 4,30 [2,84-6,50]; (2) antécédents de fibrillation auriculaire paroxystique préopératoire : odds ratio ajusté = 2,39 [1,25-4,59]; et (3) durée du clampage aortique (unité sur 10 min) : odds ratio ajusté = 1,13 [1,06-1,20]. Ajusté sur ce modèle, la réintroduction des β -bloquants n'était pas significativement associée à la survenue de FA (ou décès) à 24h odds ratio ajusté = 0,72 [0,29-1,73] (p-value de Wald = 0,457) et à 48h odds ratio ajusté = 0,84 [0,58-1,21] (p = 0,338); et significativement associée à 72 h odds ratio ajusté = 0,58 [0,38-0,89] (p = 0,013) et à 96 h odds ratio ajusté = 0,53 [0,31-0,91] (p = 0,021). Cette même analyse sans analyse par landmark estimait un odds ratio de 0,90 [0,58-1,39] avec une p-value = 0,625 soit une absence d'association avec la survenue de FA.

Ce travail sur un grand échantillon de patients a identifié deux résultats majeurs (i) chez 60 % des patients la réintroduction orale des bêta-bloquants n'a pas eu lieu pendant les 48 premières heures suivant la fin de la chirurgie (ii) l'efficacité de la réintroduction chronique des β -bloquants par voie orale pour prévenir une FA est observée au temps landmark 72 heures.

Cette analyse a fait l'objet d'un article publié dans la revue Anesthesiology.

2 Article 1 (publié)

Titre Timing of β -Blocker Reintroduction and the Occurrence of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study.

Auteurs Couffignal Camille, Amour Julien, Ait-Hamou Nora, Cholley Bernard, Fellahi Jean-Luc, Duval Xavier, Costa De Beauregard Yolande, Nataf Philippe, Dilly Marie-Pierre, Provenchère Sophie, Montravers Philippe, Mentré France, Longrois Dan.

Editeur Anesthesiology

Année publication 2020

ANESTHESIOLOGY

Timing of β -Blocker Reintroduction and the Occurrence of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery

A Prospective Cohort Study

Camille Couffignal, Pharm.D., Julien Amour, M.D., Ph.D., Nora Ait-Hamou, M.D., Bernard Cholley, M.D., Ph.D., Jean-Luc Fellahi, M.D., Ph.D., Xavier Duval, M.D., Ph.D., Yolande Costa De Beauregard, Pharm.D., Patrick Nataf, M.D., Marie-Pierre Dilly, M.D., Sophie Provenchère, M.D., Philippe Montravers, M.D., Ph.D., France Mentré, M.D., Ph.D., Dan Longrois, M.D., Ph.D.

ANESTHESIOLOGY 2020; 132:267–79

EDITOR'S PERSPECTIVE

What We Already Know about This Topic

- β -blockers are usually stopped in cardiac surgical patients
- When best to reintroduce them remains unknown, and is a trade-off between hemodynamic risk and development of atrial fibrillation

What This Article Tells Us That Is New

- There was little advantage to reintroducing β -blockers within 48 h
- The odds of atrial fibrillation were significantly reduced by restarting β -blockers between 72 and 96 h after surgery

Many patients who undergo surgical procedures receive chronic cardiovascular medication that must

ABSTRACT

Background: For cardiac surgery patients under chronic β -blocker therapy, guidelines recommend their early postoperative reintroduction to decrease the incidence of postoperative atrial fibrillation. The authors hypothesized that the timing of β -blocker reintroduction affects their effectiveness on the incidence of postoperative atrial fibrillation.

Methods: This multicenter prospective French cohort study included patients on β -blockers (more than 30 days before surgery) in sinus rhythm without a pacemaker. The primary outcome, time sequence of β -blocker reintroduction, was analyzed for 192 h after surgery. The secondary outcome, relationship between the occurrence of postoperative atrial fibrillation and timing of β -blocker reintroduction, was analyzed based on pre- and intraoperative predictors (full and selected sets) according to landmark times (patients in whom atrial fibrillation occurred before a given landmark time were not analyzed).

Results: Of 663 patients, β -blockers were reintroduced for 532 (80%) but for only 261 (39%) patients in the first 48 h after surgery. Median duration before reintroduction was 49.5 h (95% CI, 48 to 51.5 h). Postoperative atrial fibrillation or death (N = 4) occurred in 290 (44%) patients. After performing a landmark analysis to take into account the timing of β -blocker reintroduction, the adjusted odds ratios (95% CI) for predictor full and selected (increased age, history of paroxysmal atrial fibrillation, and duration of aortic cross clamping) sets for the occurrence of postoperative atrial fibrillation were: adjusted odds ratio (full) = 0.87 (0.58 to 1.32; $P = 0.517$) and adjusted odds ratio (selected) = 0.84 (0.58 to 1.21; $P = 0.338$) at 48 h; adjusted odds ratio (full) = 0.64 (0.39 to 1.05; $P = 0.076$) and adjusted odds ratio (selected) = 0.58 (0.38 to 0.89; $P = 0.013$) at 72 h; adjusted odds ratio (full) = 0.58 (0.31 to 1.07; $P = 0.079$) and adjusted odds ratio (selected) = 0.53 (0.31 to 0.91; $P = 0.021$) at 96 h.

Conclusions: β -Blockers were reintroduced early (after less than 48 h) in fewer than half of the cardiac surgery patients. Reintroduction decreased postoperative atrial fibrillation occurrence only at later time points and only in the predictor selected set model. These results are an incentive to optimize (timing, doses, or titration) β -blocker reintroduction after cardiac surgery.

(ANESTHESIOLOGY 2020; 132:267–79)

be managed during the perioperative period. For patients under chronic β -blocker therapy, reintroduction of β -blockers as soon as possible after cardiac¹ and noncardiac² surgeries is a grade 1 recommendation and is followed by many institutions and clinicians.³ Early reintroduction of β -blockers is supposed to attenuate the deleterious effects of excessive sympathetic nervous system activation after surgery.⁴

This article is featured in "This Month in Anesthesiology," page 1A. Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are available in both the HTML and PDF versions of this article. Links to the digital files are provided in the HTML text of this article on the Journal's Web site (www.anesthesiology.org). This article has an audio podcast. This article has a visual abstract available in the online version.

Submitted for publication October 11, 2018. Accepted for publication October 14, 2019. Published online first on December 17, 2019. From the Department of Biostatistics, Bichat-Claude Bernard Hospital, AP-HP Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France (C.C., F.M.); University of Paris, IAME, UMR1137, Paris, France (C.C., X.D., F.M.); INSERM, IAME, UMR 1137, Paris, France (C.C., X.D., F.M.); Clinical Investigation Center, CIC-1425, AP-HP, INSERM, Paris, France (X.D., Y.C.D.B.); Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Sorbonne University, UPMC University, Paris 06, UMR INSERM 1166, IHU ICAN, Paris, France (J.A., N.A.-H.); Department of Anesthesia and Intensive Care, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP Paris-Ouest, University of Paris, Paris, France (B.C.); Department of Anesthesia and Intensive Care, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, IHU OPERA Inserm U1060/Faculté de Médecine Lyon Est, University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France (J.-L.F.); Department of Cardiac Surgery, Bichat-Claude Bernard Hospital, AP-HP Nord, APHP, Paris, France (P.N.); Department of Anesthesia and Intensive Care, Bichat-Claude Bernard Hospital, AP-HP Nord, APHP, Paris, France (M.-P.D., S.P., P.M., D.L.); University of Paris, Paris, France (P.M., D.L.). Current affiliation for J.A.: Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire et Thoracique Hôpital Privé Jacques Cartier - Ramsay Générale de Santé, Massy, France.

Copyright © 2020, the American Society of Anesthesiologists, Inc. All Rights Reserved. Anesthesiology 2020; 132:267–79. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003064

In cardiac surgery, postoperative reintroduction of β -blockers is one of the few modifiable risk factors to prevent the occurrence of transient postoperative atrial fibrillation that concerns up to 47% of patients.⁵ Prevention of transient postoperative atrial fibrillation is important because its occurrence is independently associated with increased morbidity (namely, stroke), length of stay, and mortality in the immediate postoperative period.⁵ Similar statistical associations between transient postoperative atrial fibrillation and morbidity/mortality have been found in noncardiac surgery.³ Interestingly, transient postoperative atrial fibrillation is also associated with long-term mortality,⁶ despite the fact that fewer than 2% of the patients with transient postoperative atrial fibrillation included in a trial were discharged from the hospital with persistent atrial fibrillation.⁷

The relationship between postoperative reintroduction of β -blockers after cardiac surgery and the risk of postoperative atrial fibrillation was investigated in several studies. Mathew *et al.*⁸ showed that β -blocker withdrawal after cardiac surgery increased the risk of postoperative atrial fibrillation (odds ratio = 1.91; 95% CI, 1.52 to 2.4). In a more recent article from the same group, similar findings were reported.⁹

Guidelines stipulate that reintroduction of β -blockers should respect contraindications¹ but make no specific statements on the timing of the reintroduction other than “as early as possible.” In the majority of published studies, the time sequence of reintroduction was not explicitly addressed; the reintroduction of β -blockers (oral route) may have a delayed effect related to the much lower postoperative bioavailability of oral as compared with intravenous β -blockers.¹⁰ Furthermore, the nonreintroduction of β -blockers could be explained by the use of catecholamines that have been shown to be independently associated with an increased risk of postoperative atrial fibrillation¹¹; other contraindications to β -blocker reintroduction may exist. Finally, side effects of β -blocker reintroduction, such as arterial hypotension with the associated risk of stroke, have to be considered.¹²

Given the widely accepted guidelines-based reintroduction of β -blockers after cardiac surgery but the persistent issues such as those enumerated above, we investigated several aspects of the β -blocker reintroduction after cardiac surgery. We hypothesized that the effectiveness of β -blocker reintroduction in preventing transient postoperative atrial fibrillation may be dependent on the temporal relationship between β -blocker reintroduction and postoperative atrial fibrillation occurrence in the first 192 h after cardiac surgery.

The main goals of this study were to describe the time sequence of β -blocker reintroduction after cardiac surgery with the reason for delayed reintroduction and also to identify potential predictive factors of postoperative atrial fibrillation occurrence with the estimated association between timing of β -blocker reintroduction and postoperative atrial fibrillation occurrence.

Materials and Methods

Study Design and Oversight

This is a prospective cohort study performed in three French academic hospitals performing collectively more than 3,000 cardiac surgery procedures per year. It was approved by the Bichat–Claude Bernard Hospital (AP-HP Nord, Paris, France) institutional review board (CEERB 215-11).

Inclusion Criteria

Between November 2011 and March 2013, we included patients aged more than 18 yr on chronic β -blocker therapy (at least 30 days before surgery based on their medical record) who were in sinus rhythm, had no pacemaker, and were scheduled for coronary, valve, or combined surgery. Written informed consent was obtained from all the patients. Patients were followed for 192 h (8 days) after cardiac surgery, and the vital status was recorded at 30 days after surgery (telephone interview).

Management of Anesthesia, Cardiopulmonary Bypass, and Postoperative Care

There was no attempt to homogenize anesthetic, surgical, cardiopulmonary bypass (CPB) procedures in the three centers. Preoperative β -blockers were given on the morning of surgery (7:00 AM). All other chronic medications (including statins) were given the day before surgery. Monitoring techniques used in all patients included five-lead electrocardiography, invasive arterial pressure, and central venous catheter. Additional monitoring concerned pulmonary artery catheters and transesophageal echocardiography as required and per center protocols.

Anesthesia was induced and maintained with etomidate, propofol with sufentanil or remifentanil as opioids given by target controlled infusion. The hypnotic component of anesthesia was titrated using frontal electroencephalography (Bispectral Index [BIS], Medtronic, USA) aiming to maintain BIS values between 40 to 60. Muscle relaxation was obtained with atracurium. Tranexamic acid was routinely used with a bolus after induction of anesthesia and a continuous infusion.

Cardiopulmonary bypass was performed in normothermia. Myocardial protection was performed with intermittent antegrade or retrograde warm blood cardioplegia. Ephedrine or phenylephrine were given as bolus as required to maintain mean arterial blood pressure at values between 60 to 80 mmHg before and during CPB. Perioperative prescription of inotropes, inodilators, vasoconstrictors, and vasodilators followed each institution's protocol.

All patients were admitted to the postcardiac surgery intensive care unit (ICU) where postoperative care was delivered by anesthesiologists/intensivists trained in cardiac surgery. Sedation with propofol was initiated in the operation room before transfer to the ICU and was stopped when extubation was anticipated according to the institutional

protocols. Postoperative analgesia was initiated with intravenous acetaminophen and intravenous or subcutaneous morphine. Standard care included intravenous magnesium sulfate (1.5 to 3 g/day), glycemic control with intravenous/subcutaneous insulin, and chest physiotherapy.

For reintroduction of chronic medication, including β -blockers, in the postoperative period, there were no specific changes for the study, and physicians (in the ICU and on the ward) followed institutional or international guidelines. β -Blockers were reintroduced orally (no intravenous reintroduction) at the dose decided by the clinicians (in the majority of cases it was the preoperative dose). The treatment of postoperative atrial fibrillation followed international guidelines.¹³ Amiodarone was routinely used to prevent reoccurrence of postoperative atrial fibrillation, and there was no requirement for the physicians to change their clinical practice because of the study.

Data Collection

Data on patients were collected prospectively in real-time on a specific case report form by research technicians assisted by the principal investigator of each center and centralized by the data management team in Bichat Hospital. Physicians who were in charge of the routine care were informed on the ongoing study but were blinded to the research data.

Data on β -Blockers and Other Drug Reintroduction

The dates/hours of administration of β -blockers and other drugs were determined from the nurses' records or hospital information systems where available. We recorded the last preoperative (date, hour) intake and the first postoperative (date, hour) oral intake of β -blockers.

Data on Atrial Fibrillation Episodes

Postoperative atrial fibrillation during the first 192 postoperative hours was identified from the continuous electrocardiography tracings while the patients were in the ICU or after discharge from the ICU, from the clinical examination, heart rate measurements, electrocardiogram, and the medical records. The duration of atrial fibrillation was defined by the first documented onset and the first documented return to sinus rhythm.

For each episode (first and recurrent) of atrial fibrillation, the onset and end of the episode and the drugs that were prescribed (β -blockers, amiodarone, digoxin, magnesium sulfate or potassium, unfractionated or low molecular weight heparin, cardioversion) were recorded.

Data on Potential Covariates for Postoperative Atrial Fibrillation Prediction

We chose the covariates as predictive factors for postoperative atrial fibrillation occurrence according to the Mathew *et al.*⁸ study and the chronologic status: preoperative, intraoperative, and postoperative surgery data. The collected

preoperative data were: demographic, anthropometric as well as medical and surgical history, cardiac disease and main reasons for surgery; preoperative hemodynamic variables; preoperative hemodynamic variables; information on chronic preoperative medication with drugs other than β -blockers (angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists; calcium channel blockers, statins, diuretics, antiplatelet agents, amiodarone, oral antidiabetics and insulin); routine preoperative hematology and biochemistry data. The collected intraoperative data were the type of surgery, the duration of CPB, and aortic cross-clamping; types (but not the doses) of drugs used for anesthesia; doses of unfractionated heparin, protamine, the lowest mean arterial pressure during CPB as well as the cumulative doses of vasoconstrictors injected during anesthesia and CPB; the number of red blood cells and fresh frozen plasma units given during surgery.

After surgery we collected information on the use (dose, duration) of catecholamines or inodilators, the use of intra-aortic balloon pump or extracorporeal life support, the use of temporary pacemakers and the mode, the first postoperative prescription (date, hour) of calcium channel antagonists, amiodarone, other antiarrhythmia agents, angiotensin converting enzyme inhibitors, or angiotensin receptor II antagonists, diuretics, antiplatelet agents and anticoagulants, and the most abnormal postoperative values of routine hematology and biochemistry values. Postoperative complications requiring interventions (hypoxemia, hyperthermia, stroke or transient ischemic attack, surgical reintervention, initiation of antibiotic therapy, or death) were recorded. The three lowest and the three highest heart rate values on the day before surgery and daily during the first 192 postoperative days were also collected.

Endpoints and Assessment

The primary endpoints for the study were the delay of the postoperative reintroduction of β -blockers and the reasons for delayed or nonreintroduction of β -blockers. The physicians were asked to choose one or several items from the following list: use of catecholamines, occurrence of arterial hypotension defined as systolic arterial pressure less than 90 mmHg, bradycardia defined as heart rate less than 50 beats per minute or of high degree atrioventricular bloc, anticipated risk of low cardiac output, history or occurrence of bronchial hyperreactivity, stroke in the presence of documented carotid artery stenosis greater than 70%, peripheral vascular disease, or concomitant use of amiodarone or other antiarrhythmic drugs.

The secondary endpoint was the number of episodes of postoperative atrial fibrillation with their chronology. The postoperative reintroduction of β -blockers and the reintroduced concomitant drugs were used as exposure variables for the prediction of the secondary endpoint according to the set of the potential predictive factors

The prescription of catecholamines and the heart rate values during the follow-up were assessed to estimate the clinical effect of chronic β -blockade and of β -blocker reintroduction.

Statistical Methods

We calculated the sample size on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery (secondary endpoint). Given the 30% estimated incidence of atrial fibrillation and the 21 explanatory selected variables by Mathew *et al.*,⁸ with 10 events per covariable this would require 210 events; 210 events divided by the odds of occurrence of postoperative atrial fibrillation results in $210/0.3 = 700$ patients in total.

All statistical analyses were performed by a dedicated statistician using software SAS 9.4 (SAS Institute Inc., USA). A statistical analysis plan was produced before accessing the data; a predictor full set based on the collected available data was defined. For quantitative variables, descriptive statistics used mean and SD or median and interquartile range according to their distribution. Discrete variables are presented as number and percentages. Odds ratios are presented with the 95% CI. Missing data were not replaced.

For the first objective, delay before β -blocker postoperative reintroduction, the median duration (in hours) between the last preoperative and the first postoperative administration of β -blockers in the first postoperative 192 h was estimated by the Kaplan–Meier method with the CI of 95%. The patients who died during the first 192 postoperative hours were censored at their date of death, and the patients who did not have β -blockers reintroduced before 192 h were censored at 192 h. The reasons of delayed reintroduction were described according to the timing of β -blocker reintroduction.

To identify potential predictive factors of postoperative atrial fibrillation (or death) occurrence (during the first postoperative 192 h), first, a multiple logistic regression model was employed using pre- and intraoperative predictors full set with all included patients. A stepwise selection method with preselective predictors full set in univariate analysis with nominal two-tailed P less than 0.20 was used to determine the predictor selective set. This selection included interaction terms to evaluate collinearity to limit confounder covariates.

The association between the postoperative reintroduction of β -blockers and the postoperative atrial fibrillation (or death) occurrence was assessed by a logistic regression then adjusted on the predictor full set and on the predictor selective set.

Subsequently, to evaluate the timing of β -blocker reintroduction and postoperative atrial fibrillation (or death) occurrence, landmark analysis¹⁴ was performed at four postoperative times, 24, 48, 72 and 96 h. The consideration of the temporality problem (landmark time) was related to

the fact that if reintroduction of β -blockers is to prevent the occurrence of postoperative atrial fibrillation, the reintroduction of β -blockers must precede the occurrence of postoperative atrial fibrillation (or death). It was therefore necessary to exclude from the logistic regression model the patients who already had an occurrence of postoperative atrial fibrillation before the landmark time.

We performed the same analysis at each landmark time by a logistic regression adjusted on the predictor full set and on the predictor selective set according to the decreased number of patients in whom postoperative atrial fibrillation had already occurred.

No multiple test correction was performed using multiple logistic models. Each model was evaluated using the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test and the area under the receiver operating characteristic curve. The adjusted on the predictor full set analysis was a *post hoc* sensitivity analysis.

The same process was also performed for the concomitant postoperative prescription of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor II antagonists, statins, amiodarone, and catecholamines.

The heart rate values were displayed graphically with box and whisker plots on each recorded day (to preoperative day until day 8). A linear mixed effects model was performed to analyze the relationship between reintroduction of β -blockers and the heart rate values.

Results

Seven hundred two patients were screened for eligibility, and 663 patients were included for analysis (fig. 1). All patients were followed-up in the ICU and on the ward for 192 h after the end of surgery (except those deceased). Patients' characteristics with comorbidities, chronic preoperative medications, cardiac diseases, and types of surgery are shown in table 1.

Timing of Reintroduction of the β -Blockers

During the first 192 postoperative hours, 532 (80.2%) of 663 patients had reintroduction of the β -blockers (see types and doses of reintroduced β -blockers in Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/ALN/C134>). For 402 (60.6%) of 663 patients, the β -blockers were not reintroduced at the end of the first 48 h after the end of surgery. The reasons for nonreintroduction of β -blockers are detailed in table 2. Among the 271 (40.9%) of 663 patients for whom β -blockers were reintroduced but after the end of first 48 h, the reasons of delayed reintroduction were only specified for 133 (20.1%) patients (table 2); for 138 (20.8%) patients no reasons were documented. The major reason for delayed or nonreintroduction was the use of catecholamines.

The median duration before reintroduction of β -blockers for all 663 patients was 54 h (95% CI, 52 to 56 h), estimated by using the Kaplan–Meier method. For the 551 (83.1%) of 663 patients who had β -blockers reintroduced

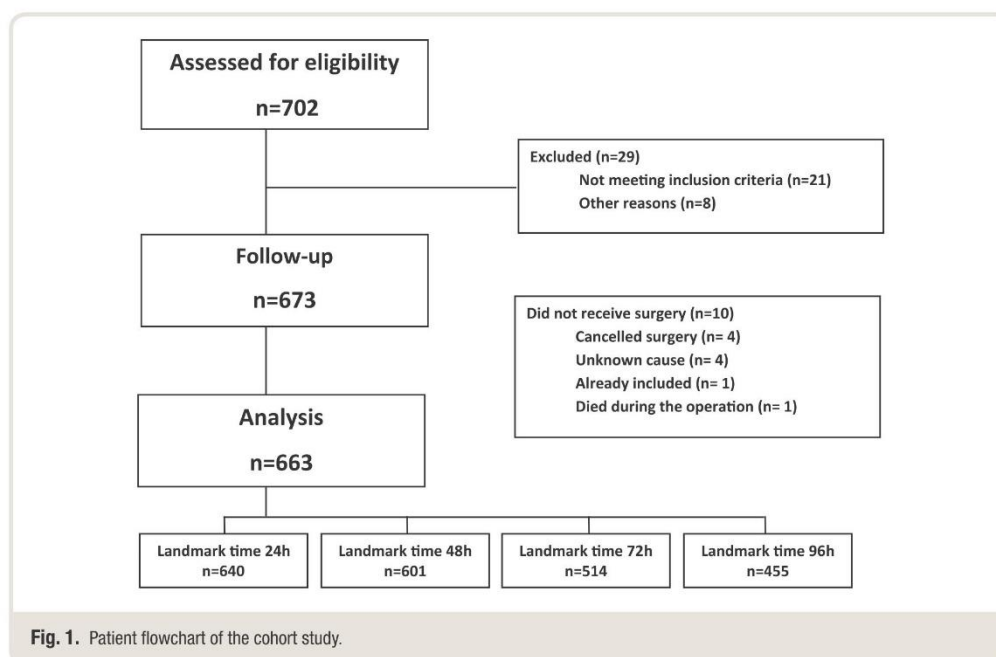


Fig. 1. Patient flowchart of the cohort study.

during follow-up (day 30), the median duration before reintroduction of β -blockers was 49.5 h (95% CI, 48 to 51.5 h), estimated by using the Kaplan–Meier method. The time to reintroduction of β -blockers is shown in figure 2a.

Chronology of the First Episode of Postoperative Atrial Fibrillation or Death

Transient postoperative atrial fibrillation occurred in 286 (43%) of 663 patients during the study; 190 patients had one episode of postoperative atrial fibrillation, 74 patients had two episodes, and 22 patients had three episodes. There were seven deaths (2%) during the first 192 postoperative hours, of which four were before the first postoperative atrial fibrillation episode and three were after the first postoperative atrial fibrillation. The time to first postoperative atrial fibrillation occurrence or death (N = 4; 290 [44%] of 663 patients) is shown in figure 2b with a median time to occurrence of first postoperative atrial fibrillation of 60 h (interquartile range, 48 to 76 h).

Prescription of Catecholamines

Among the 356 of 663 patients who received at least one catecholamine (90% the same day of their surgery), postoperative atrial fibrillation (N = 165) or death (N = 4) occurred in 169 (47.5%) patients. The median duration of catecholamine treatment was 21.8 h (interquartile range,

10.0 to 44.6 h). The median delay between the end of postoperative administration of catecholamine and the reintroduction of β -blockers for patients who received at least one catecholamine and for whom β -blockers were reintroduced was 35.6 h (interquartile range, 20 to 59.8 h; data available for 257 of 269 patients). For the 307 patients who did not receive catecholamines, postoperative atrial fibrillation (no death) occurred in 121 patients (39.4%). In univariate analysis, the odds ratio of having at least one episode of postoperative atrial fibrillation or death when given catecholamines was 1.39 (95% CI, 1.02 to 1.89; $P = 0.037$; chi-square; Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/ALN/C134>).

Postoperative Heart Rate Values

To estimate the effectiveness of β -blocker reintroduction, we analyzed the highest heart rate values during the 192 h of the study (fig. 3). The results demonstrate persistently increased postoperative heart rate values with wide interpatient variability and a statistically significant ($P < 0.0001$) change in heart rate values related to β -blocker reintroduction (with a significant [$P < 0.0001$] interaction between time and groups: β -blockers reintroduced vs. β -blockers not reintroduced) only after 96 h.

PERIOPERATIVE MEDICINE

Table 1. Characteristics of the 663 Included Patients, Comorbidities, Chronic Preoperative Medication, Main Cardiac Diseases, and Surgical Procedures

	Groups	
Demographic and anthropometric data		
Gender	Male	497 (74.9%)
Age, yr (NA = 1)	≤ 65	294 (44.3%)
	65-75	202 (30.5%)
	≥ 75	166 (25.0%)
Weight, kg		78.4 ± 16.2 [32.0-180.0]
BMI, kg/m ²		26.7 ± 4.8 [13.0-48.0]
Comorbidities		
History of cerebral vascular accident		35 (5.2%)
History of transient ischemic attack		23 (3.4%)
Chronic heart failure		64 (9.6%)
Unstable angina		150 (22.6%)
History of myocardial infarction		161 (24.2%)
History of arterial hypertension		463 (69.8%)
Dyslipidemia		476 (71.7%)
History of tobacco 1 yr before surgery		241 (36.3%)
Any use of tobacco	Never	300 (45.2%)
	Active	122 (18.4%)
	Weaned	241 (36.3%)
History of alcohol consumption		49 (7.3%)
History of paroxysmal atrial fibrillation (NA = 3)		50 (7.5%)
Peripheral vascular disease		82 (12.3%)
Type 1 diabetes (NA = 1)		62 (9.3%)
Type 2 diabetes		167 (25.1%)
Previous coronary artery surgery		22 (3.3%)
Previous valve surgery		45 (6.7%)
Previous carotid artery surgery		15 (2.2%)
Previous vascular surgery		70 (10.5%)
History of treated thyroid disease		44 (6.6%)
Chronic preoperative medications		
β -Blockers		663 (100%)
Statins		514 (77.5%)
Diuretics		261 (39.3%)
Amiodarone		31 (4.6%)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors		279 (42.1%)
Cardiac diseases		
Ischemic heart disease		441 (66.5%)
Aortic stenosis		181 (27.3%)
Aortic regurgitation		63 (9.5%)
Mitral valve stenosis		22 (3.3%)
Mitral valve regurgitation		83 (12.5%)
Tricuspid valve regurgitation		20 (3.0%)
Pulmonary valve abnormalities		1 (0.1%)
Other types of cardiopathy		105 (15.8%)
Endocarditis		8 (1.2%)
Surgical procedures		
Scheduled surgery		648 (97.7%)
Urgent surgery (< 24 h)		8 (1.2%)
At least one previous surgical intervention		51 (7.7%)
Surgery		
Isolated coronary artery bypass graft		339 (51.2%)
Isolated valve surgery		117 (17.6%)
Coronary artery bypass graft and valve surgery or other surgical procedures		207 (31.2%)
Duration of cardiopulmonary bypass, min (NA = 3)		71.9 ± 36.5 [18.0-370.0]
Duration of aortic cross, min (NA = 5)		56.0 ± 26.4 [0.0-228.0]

Data are presented as N (%) or mean ± SD [minimum–maximum]. NA, not available.

Relationship between Pre- and Intraoperative Independent Variables and Occurrence of Postoperative Atrial Fibrillation

The results on the univariate and predictor full set association between the first postoperative atrial fibrillation occurrence and the selected pre- and intraoperative predictors are presented in the Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/ALN/C141>. In the multiple logistic regression model based on the univariate selection, three predictors were associated with the occurrence of postoperative atrial fibrillation or death during the first 192 postoperative hours (Hosmer–Lemeshow P value = 0.89 and area under the curve = 0.70): (1) age of patients (65 to 75 yr): adjusted odds ratio = 2.12 (1.44 to 3.12) and (greater than 75 yr) adjusted odds ratio = 4.30 (2.84 to 6.50); (2) history of preoperative paroxysmal atrial fibrillation: adjusted odds ratio = 2.39 (1.25 to 4.59); and (3) duration of aortic clamping (unit on 10 min) adjusted odds ratio = 1.13 (1.06 to 1.20) defining the predictor selective set. The use of catecholamines was not statistically associated with postoperative atrial fibrillation occurrence in multiple logistic regression analysis based on the predictor selected set.

Relationship between the Timing of β -Blocker Reintroduction and Postoperative Atrial Fibrillation Occurrence

First, if the timing of β -blocker reintroduction and postoperative atrial fibrillation occurrence is not taken into consideration, as done in most of the previous studies, among the 290 patients with an episode of postoperative atrial fibrillation or death during the first 192 postoperative hours, the β -blockers were reintroduced for 229 (79%) patients. For the 373 patients without postoperative atrial fibrillation occurrence, 313 (84%) had β -blockers reintroduced. The odds ratio of having an episode of postoperative atrial fibrillation when β -blockers were reintroduced was 0.72 (0.48 to 1.07; Wald P = 0.10). The odds ratio was 0.79 (0.53 to 1.17; Wald P = 0.264) when only the 286 patients with postoperative atrial fibrillation were analyzed. After adjustment on the predictor full set and on the predictor selective set, the adjusted odds ratio of having an episode of postoperative atrial fibrillation when β -blockers were reintroduced was 0.90 (0.54 to 1.49; Wald P = 0.673) and 0.90 (0.58 to 1.39; Wald P = 0.625), respectively.

In a second analysis we took into consideration the timing of β -blocker reintroduction and postoperative atrial fibrillation occurrence. At four postoperative landmark times (24, 48, 72, and 96 h) the percentages of patients who already had reintroduction of β -blockers are shown in the table 3, with the number of postoperative atrial fibrillation occurrences after each landmark time, and in figure 4. At the 48-h landmark time, among 601 patients, the β -blockers were reintroduced in 233 patients: 81 had a postoperative atrial fibrillation after 48 h with an adjusted odds

Table 2. Reasons for Nonreintroduction of β -Blockers for 402 Patients during the Postoperative 48 h (Reintroduction between 48 h and 192 h) and Patients Who Never Had Reintroduction of β -Blockers during the Postoperative 192 h

Reasons for Nonreintroduction	Patients	
	Delayed Reintroduction* of β -Blockers between Postoperative 48 h and 192 h N = 271/402	Nonreintroduction† of β -Blockers during the Postoperative 192 h N = 131/402
Catecholamines	71	79
Atrioventricular block	10	23
Concomitant use of amiodarone	21	20
Anticipated risk of low cardiac output in the absence of catecholamines	26	16
Arterial hypotension (SAP < 90 mmHg or decrease of SAP of more than 30% from the patient's baseline values)	20	15
Bradycardia (HR < 50 beats per minute)	13	11
Forgotten	8	—
Sepsis	4	—
Reintroduction considered as not necessary	3	7
No oral feeding	2	3
Hypovolemia	—	2
Severe peripheral vascular disease	—	1
Anticipated risk of bronchospasm	2	1
Anticipated risk of CVA in the presence of carotid artery stenosis >70%	1	—
Other causes	13	11
Undocumented reason	138	—

*One hundred thirty-three patients with at least one specified reason: 90 patients (67.7%) had one reason; 34 patients (25.6%) had two reasons; 9 patients had three or more reasons (6.7%). †Fifty-nine patients (59.5%) had one reason; 40 patients (30.5%) had two reasons; 13 patients had three or more reasons (10.0%). CVA, cerebrovascular accident; HR, heart rate; SAP, systolic arterial pressure.

ratio = 0.84 (0.58 to 1.21; Wald $P = 0.338$). The reintroduction of β -blockers was statistically associated with a decreased risk of occurrence of postoperative atrial fibrillation at the 72-h landmark time (adjusted odds ratio = 0.58; 0.38 to 0.89; Wald $P = 0.013$), and also at 96-h landmark time, not statistically significant ($P = 0.076$) with the

predictor full set. Two sensitivity analyzes were performed, one with the center as adjusted covariate taking into account the three hospitals (*post hoc* analysis) and the second without the four deceased patients (*a priori* analysis). The same results were observed with three associated covariates (results not shown).

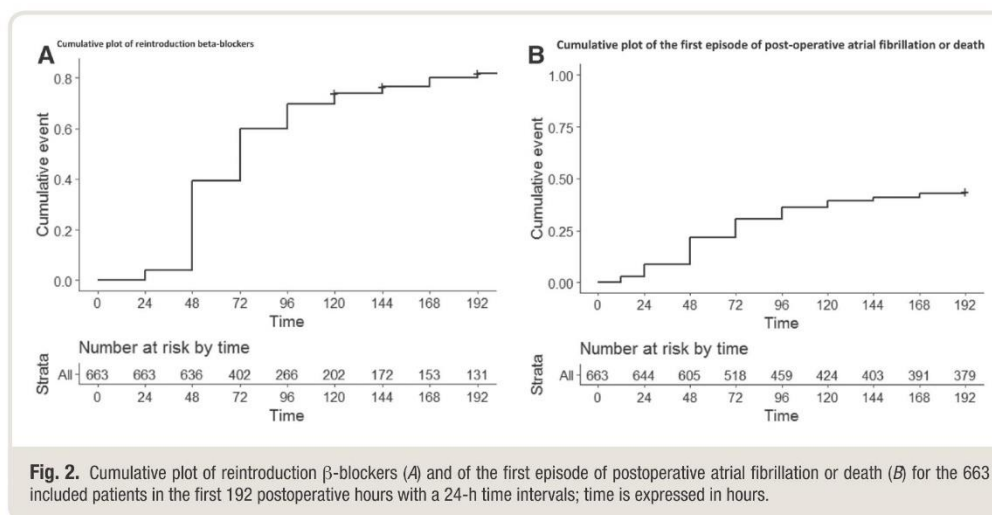


Fig. 2. Cumulative plot of reintroduction β -blockers (A) and of the first episode of postoperative atrial fibrillation or death (B) for the 663 included patients in the first 192 postoperative hours with a 24-h time intervals; time is expressed in hours.

PERIOPERATIVE MEDICINE

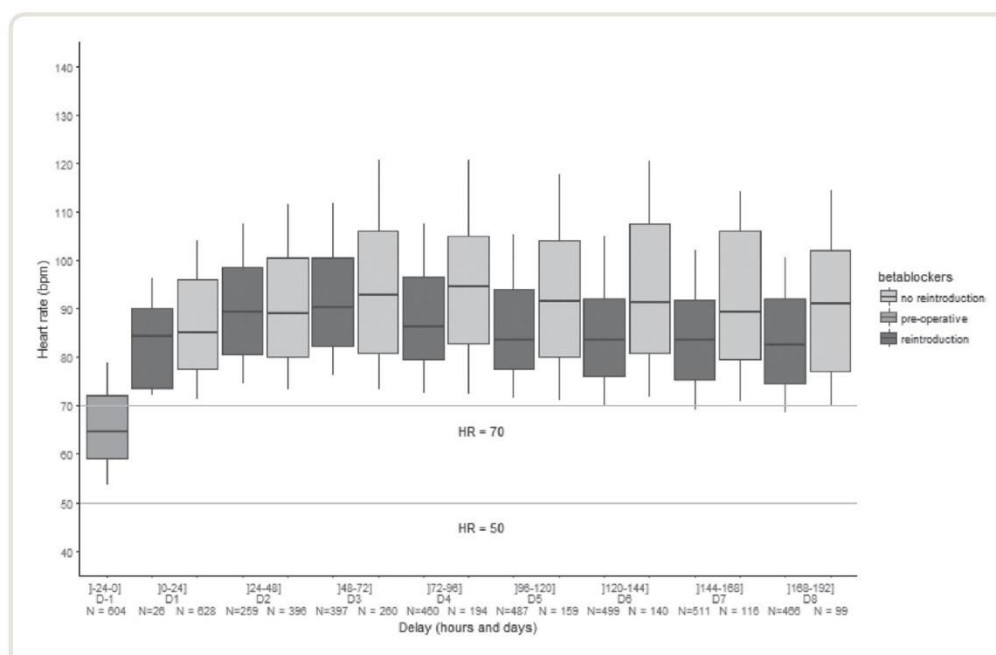


Fig. 3. Highest heart rate values (in beats per minute) before surgery and during the first 192 postoperative hours for the 663 included patients. Box and whisker plots illustrate median (line through the box), 75th percentile (top line of box), and 25th percentile (bottom line of box). There is a significant ($P < 0.0001$) interaction between time and groups (β -blockers reintroduced vs. β -blockers not reintroduced) after 96 h ($P < 0.0001$).

Relationship between Concomitant Prescribed Drugs and Occurrence of Transient Postoperative Atrial Fibrillation

We also performed landmark time analysis for the relationship between reintroduction timing of the other concomitant therapy and occurrence of postoperative atrial fibrillation or death (table 3). The prescription of amiodarone as therapy for postoperative atrial fibrillation (cannot be considered as reintroduction because only 4.6% of the patients had preoperative amiodarone; table 1) was statistically associated with decreased postoperative atrial fibrillation occurrence whatever the landmark times and the predictor sets. The statins, as the β -blockers, were also significantly associated with decreased postoperative atrial fibrillation occurrence at the 72-h and 96-h landmark times whatever the predictor sets and at 24 h with the predictor full set (table 3).

Discussion

The patients included in this study are comparable with those described in other recent publications in terms of age, comorbidities, chronic preoperative therapy (except for chronic β -blocker therapy in all patients, the inclusion

criterion of this study) and types of surgery.⁶ To the best of our knowledge this is the first attempt to analyze the time sequence of postoperative β -blocker reintroduction in the modern era of cardiac surgery/anesthesia/postoperative care. Our results show that in patients under chronic preoperative β -blocker therapy, oral β -blockers were reintroduced in more than 80% of the patients during the 8 days that followed the end of surgery but in only 40% of them during the first 48 h (median time to the peak of occurrence of postoperative atrial fibrillation being 60 h). For 17% of the patients, β -blockers could be considered as nonreintroduced during the study (192 h) and follow-up (30 days).

The four most frequent reasons for nonreintroduction of β -blockers were the use of catecholamines (more than 50% of the causes), the anticipated risk of low cardiac output, atrioventricular block, and concomitant use of amiodarone. Of interest, arterial hypotension was an infrequent cause of nonreintroduction. This opens the possibility to avoid the nonreintroductions of β -blockers with the use of levosimendan, an inodilator that preserves its positive inotropic effect even in the presence of β -blockers¹⁵; the use of short-acting intravenous β -blocker whose effects would rapidly disappear

Table 3. Association between Introduction of Chronic Medication before Each Landmark Time and the Occurrence of Postoperative Atrial Fibrillation or Death after Each Landmark Time for the 663 Included Patients

Landmark Times	N Patients	Atrial Fibrillation		OR [95% CI]		ORa [95% CI]		ORa [95% CI]	
		No N (%)	Yes N (%)	Univariate	P Value	Full	P Value	Selected	P Value
Time = 24 h	640	373 (58%)	267 (42%)						
β -Blockers		17 (4.6%)	8 (3.0%)	0.65 [0.27–1.52]	0.315	0.58 [0.22–1.53]	0.269	0.72 [0.29–1.73]	0.457
Diuretics		53 (14.2%)	34 (12.7%)	0.88 [0.55–1.40]	0.591	1.09 [0.64–1.86]	0.751	0.84 [0.52–1.37]	0.490
ACEi		9 (2.4%)	5 (1.9%)	0.77 [0.26–2.33]	0.645	0.78 [0.21–2.80]	0.700	0.94 [0.29–2.99]	0.913
Statins		45 (12.1%)	24 (9.0%)	0.72 [0.43–1.21]	0.216	0.50 [0.27–0.91]	0.024	0.59 [0.34–1.04]	0.066
Amiodarone		27 (7.2%)	52 (19.5%)	3.10 [1.89–5.09]	< 0.0001	3.20 [1.79–5.72]	< 0.0001	3.01 [1.78–5.09]	< 0.0001
Time = 48 h	601	373 (62%)	228 (38%)						
β -Blockers		161 (43.2%)	81 (35.5%)	0.72 [0.52–1.02]	0.064	0.87 [0.58–1.32]	0.517	0.84 [0.58–1.21]	0.338
Diuretics		107 (28.7%)	72 (31.6%)	1.15 [0.80–1.64]	0.452	1.17 [0.77–1.77]	0.471	1.07 [0.72–1.56]	0.748
ACEi		18 (4.8%)	6 (2.6%)	0.53 [0.21–1.36]	0.183	0.38 [0.13–1.16]	0.089	0.48 [0.18–1.29]	0.144
Statins		247 (66.2%)	139 (61.0%)	0.80 [0.57–1.12]	0.192	1.06 [0.65–1.72]	0.812	0.92 [0.63–1.34]	0.662
Amiodarone		35 (9.4%)	81 (35.5%)	5.32 [3.42–8.27]	< 0.0001	5.91 [3.51–9.93]	< 0.0001	5.70 [3.56–9.13]	< 0.0001
Time = 72 h	514	373 (73%)	141 (27%)						
β -Blockers		244 (65.4%)	66 (46.8%)	0.47 [0.31–0.69]	0.0001	0.64 [0.39–1.05]	0.076	0.58 [0.38–0.89]	0.013
Diuretics		147 (39.4%)	62 (44.0%)	1.21 [0.82–1.79]	0.348	1.15 [0.72–1.82]	0.561	1.12 [0.73–1.70]	0.609
ACEi		52 (13.9%)	14 (9.9%)	0.68 [0.36–1.27]	0.225	0.77 [0.36–1.67]	0.509	0.85 [0.44–1.64]	0.635
Statins		287 (76.9%)	88 (62.4%)	0.50 [0.33–0.76]	0.0009	0.43 [0.22–0.85]	0.015	0.52 [0.33–0.83]	0.005
Amiodarone		38 (10.2%)	54 (38.3%)	5.47 [3.39–8.82]	< 0.0001	6.80 [3.78–12.2]	< 0.0001	5.85 [3.51–9.75]	< 0.0001
Time = 96 h	455	373 (82%)	82 (18%)						
β -Blockers		276 (74.0%)	44 (53.7%)	0.41 [0.25–0.67]	0.0003	0.58 [0.31–1.07]	0.079	0.53 [0.31–0.91]	0.021
Diuretics		172 (46.1%)	40 (48.8%)	1.11 [0.69–1.80]	0.661	1.05 [0.58–1.88]	0.873	1.13 [0.67–1.90]	0.642
ACEi		80 (21.5%)	13 (15.9%)	0.69 [0.36–1.31]	0.255	0.79 [0.35–1.80]	0.582	0.89 [0.46–1.74]	0.737
Statins		294 (78.8%)	48 (58.5%)	0.38 [0.23–0.63]	0.0001	0.33 [0.15–0.75]	0.008	0.41 [0.24–0.71]	0.001
Amiodarone		38 (10.2%)	27 (32.9%)	4.33 [2.45–7.65]	< 0.0001	4.88 [2.33–10.2]	< 0.0001	4.28 [2.33–7.86]	< 0.0001

Adjusted odds ratio on the predictors full set and adjusted odds ratio on the predictors selective set of postoperative atrial fibrillation occurrence (age, history of paroxysmal atrial fibrillation and duration of aortic clamping). ACEi, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; OR, odds ratio; ORa, adjusted odds ratio.

if low cardiac output or atrioventricular block or bradycardia (upon concurrent use of amiodarone) were to occur.

The use of catecholamines during the postoperative period was not significantly associated (whatever the predictor set) with an increased incidence of postoperative atrial fibrillation in our study. This is relatively unexpected given the accepted pathophysiology of postoperative atrial fibrillation induced both by endogenous sympathetic nervous system activation and the use of exogenous catecholamines.¹¹ The use of catecholamines is explained by the preoperative systolic dysfunction. When preoperative systolic dysfunction was introduced in the statistical model, the prescription of catecholamines was not statistically associated with an increased risk of postoperative atrial fibrillation.⁶ Therefore, the lack of statistical association between catecholamine prescription and postoperative atrial fibrillation in our study is explainable.

The main question raised by our results is why did we only partially confirm previously published results^{8,9} that demonstrated in observational studies a statistically significant association between reintroduction of β -blockers and the occurrence of postoperative atrial fibrillation. We suggest that the most plausible explanation for the differences with previous literature is related to the type of statistical analyses

performed and mainly to the issue of temporality. When the timing of β -blocker reintroduction and the occurrence of postoperative atrial fibrillation was not taken into consideration, in univariate analysis, we partly confirmed previous results. Indeed, in our study, the odds ratio of having a postoperative atrial fibrillation episode was 0.72 (0.48 to 1.07; Wald $P = 0.10$) for 290 patients with atrial fibrillation (with four deaths). When temporality was taken into consideration, we found a statistically significant relationship based on the predictor selected model (table 3) between reintroduction of β -blockers and postoperative atrial fibrillation that occurred more than 72 h after the end of surgery (same trends with the predictor full set). A possible cause for the lack of statistical association between β -blocker reintroduction and occurrence of postoperative atrial fibrillation at earlier time points (landmarks 24 and 48 h; table 3) could be the ineffectiveness of β -blocker reintroduction in the present study. Indeed, figure 3 demonstrates that sampled heart rate values were not different between the groups of patients with *versus* without β -blockers reintroduced, during the first 96 h after the end of surgery; there is nevertheless a significant ($P < 0.001$) time *versus* group interaction after 96 h, suggesting the effectiveness of β -blocker reintroduction on heart rate values only after 96 h. One of the possible reasons for the lack of effectiveness

PERIOPERATIVE MEDICINE

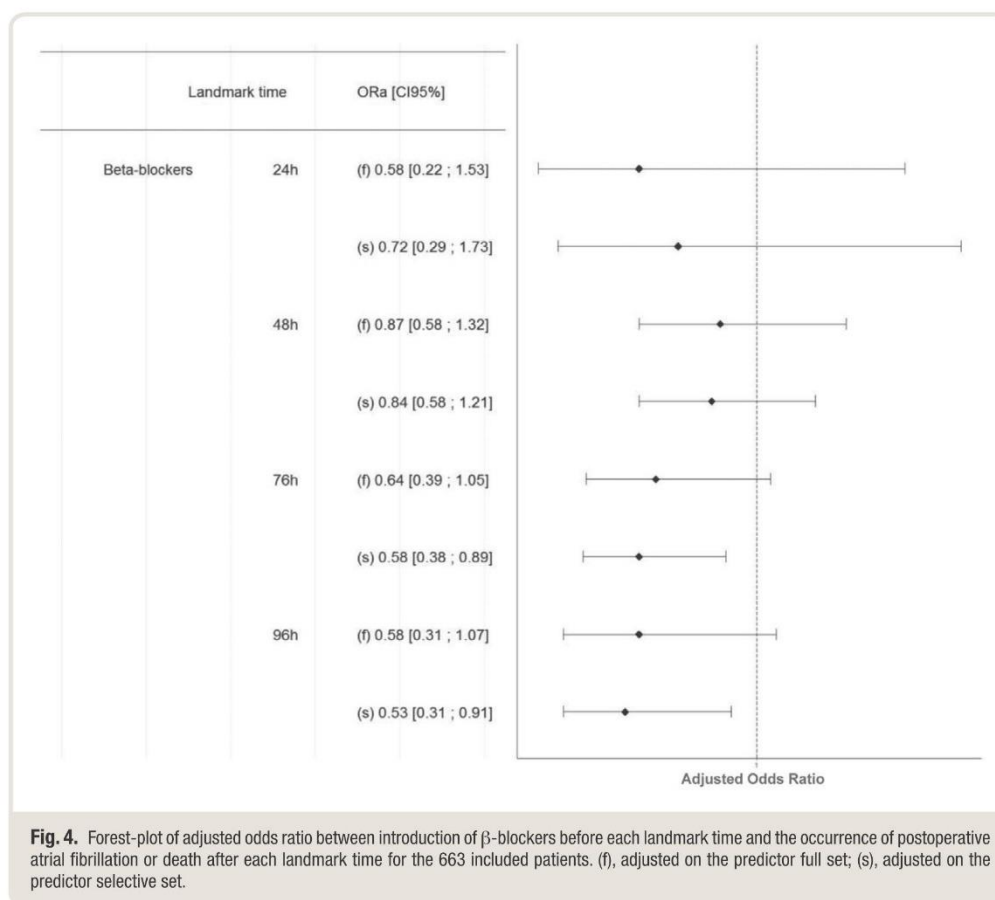


Fig. 4. Forest-plot of adjusted odds ratio between introduction of β -blockers before each landmark time and the occurrence of postoperative atrial fibrillation or death after each landmark time for the 663 included patients. (f), adjusted on the predictor full set; (s), adjusted on the predictor selective set.

of oral β -blockers to decrease the occurrence of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery in our study could be related to the already reported decreased bioavailability of oral β -blockers after cardiac surgery.¹⁰ In our study, the effectiveness of preoperative chronic β -blocker treatment is clinically acceptable,⁴ given the fact that the average preoperative heart rate values were 60 beats per minute (fig. 3). On the contrary, the effectiveness of postoperative β -blocker reintroduction is probably low given the relatively high heart rate values (90 to 100 beats per minute) without differences between the groups of patients with or without reintroduction of β -blockers within the first 48 to 96h. Interestingly, a recent study published by members of our group could not demonstrate an effect of partly optimized early β -blockade reintroduction on the incidence of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery.¹⁶ The most plausible interpretation is that the current method of reintroduction of oral β -blockers after cardiac surgery does not result in β -blockade.

If this were the main reason, an optimized administration of β -blockers could increase the clinical effectiveness of postoperative β -blockade. Optimization of postoperative reintroduction of β -blockers after cardiac surgery could come from the choice of the intravenous as compared with the oral route. Indeed, this has been reported by Halonen *et al.*¹⁷; these authors demonstrated a decrease of postoperative atrial fibrillation from 28.1% in patients given oral metoprolol to 16.8% in patients given intravenous metoprolol titrated on the heart rate values. Another possibility of optimization could be related to the choice of the oral β -blockers because it has been suggested that carvedilol is more effective in preventing postoperative atrial fibrillation as compared with metoprolol or atenolol.^{18,19}

In the adjusted predictive factors analysis of this study and others,^{7,8} we demonstrated a statistically significant association between postoperative use of amiodarone and postoperative atrial fibrillation. This is explained by the fact

that patients with postoperative atrial fibrillation received amiodarone after the occurrence of atrial fibrillation. This is consistent with the results of other reports⁹ and is only partly consistent with the guidelines on the management of postoperative atrial fibrillation. Indeed, guidelines recommend that treatment of postoperative atrial fibrillation with rapid ventricular response be treated (preferential order) with β -blockers, a nondihydropyridine calcium channel antagonist, or amiodarone.¹³

Our study also confirmed that reintroduction of statins (but not angiotensin converting enzyme inhibitors or diuretics) is also associated with a decreased risk of postoperative atrial fibrillation occurrence by taking into account the timing of statin reintroduction and postoperative atrial fibrillation occurrence (whatever the predictor sets). Interestingly, reintroduction of statins was associated with a decreased occurrence of postoperative atrial fibrillation only after the 72-h landmark time. This is similar to the time-dependent effect of β -blocker reintroduction and could be related to the reduced bioavailability or too delayed reintroduction.

Strengths of the Present Study

To the best of our knowledge this is the first study that specifically investigated the temporality of β -blocker reintroduction in a prospective multicenter cohort study in cardiac surgery patients. This approach is different from the recent widespread analyses of administrative/large medical databases where temporality is never analyzed.²⁰ The results are probably representative of healthcare systems where quality improvement or pay for performance programs do not insist on postoperative reintroduction of β -blockers.

Limitations of the Present Study

The results are representative of French anesthesia and ICU practice in cardiac surgery patients. The observational design of the study did not result in homogenous practice of anesthesia, surgery, ICU. Furthermore, the diagnosis of postoperative atrial fibrillation was not based on continuous electrocardiography recordings, and this may be associated with an underestimation of the number of atrial fibrillation episodes. The sampling of heart rate values from the nurses' records to estimate the effectiveness of oral β -blocker reintroduction may not reflect the real clinical effect of β -blockers, but if this were the case there would be no reason for a group *versus* time interaction after 72 h. The predictor full set analysis would require a new dataset to confirm the result of predictor selective set analysis.

Conclusions and Clinical Implications

Our results suggest that oral β -blocker reintroduction, as performed in this cohort study that reflects routine clinical practice, is not effective; this probably explains the lack of statistically significant association between their

reintroduction and a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation during the first 72 h after cardiac surgery. The directions for improvement of β -blocker reintroduction could be earlier reintroduction, goal-directed (heart rate) titration that could be achieved with intravenous β -blockers (preferably short acting) as a bridge to oral β -blockers, or higher doses of oral β -blockers. Given the statistical association between oral beta blockers prescribed upon discharge after coronary artery bypass graft surgery,²¹ it seems plausible that our results should not be interpreted as a proof of lack of clinical effect of immediate postoperative reintroduction of β -blockers but as an incentive to optimize their postoperative reintroduction. Nevertheless, it is also possible that unmeasurable changes in clinical practice have modified the relationship between chronic medication (including β -blockers) and postoperative outcome as confirmed by a recent cohort study.²²

Research Support

The study was financed by Baxter International (Deerfield, Illinois). The sponsor did not contribute to the study design or to data collection or analyses. The academic authors wrote the manuscript. The sponsor was allowed to see the manuscript but the final decision and final contents were determined by the academic authors. All authors had access to the final results and approved the manuscript.

Competing Interests

Dr. Longrois has received speaker's fees from Orion Pharma (Orion Corporation, Espoo, Finland) and Edwards Lifesciences France (Guyacourt, France). Dr. Cholley has received consultancy/conference fees from Orion Pharma, Amomed Pharma France (Meudon La Foret, France), Nordic Pharma France (Paris, France), and Edwards Lifesciences. Dr. Fellahi has received consultancy/conference fees from Baxter (Deerfield, Illinois) and Amomed. The other authors declare no competing interests.

Correspondence

Address correspondence to Professor Longrois: Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard 75018, Paris, France. dan.longrois@aphp.fr. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

References

1. Kulik A, Ruel M, Jneid H, Ferguson TB, Hiratzka LF, Ikonomidis JS, Lopez-Jimenez F, McNallan SM, Patel M, Roger VL, Sellke FW, Sica DA, Zimmerman L; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia: Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: A scientific statement

- from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131:927–64
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members: 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35:2383–431
 - Khanna AK, Naylor DF Jr, Naylor AJ, Mascha EJ, You J, Reville EM, Riter QM, Diwan M, Kurz A, Sessler DI: Early resumption of β blockers is associated with decreased atrial fibrillation after noncardiothoracic and nonvascular surgery: A cohort analysis. *ANESTHESIOLOGY* 2018; 129:1101–10
 - van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Böhm M, Borggrefe M, Brutsaert D, Coats AJS, de Boer RA, de Keulenaer GW, Filippatos GS, Floras J, Grassi G, Jankowska EA, Kornet L, Lunde IG, Maack C, Mahfoud F, Pollesello P, Ponikowski P, Ruschitzka F, Sabbah HN, Schultz HD, Seferovic P, Slart RHJA, Taggart P, Tocchetti CG, Van Laake LW, Zannad F, Heymans S, Lyon AR: The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: A scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2017; 19:1361–78
 - Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP: Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003611
 - Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M, Banach M, Beghi C, Angelini GD: Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: The POAF score. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e000752
 - Philip F, Becker M, Galla J, Blackstone E, Kapadia SR: Transient post-operative atrial fibrillation predicts short and long term adverse events following CABG. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014; 4:365–72
 - Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group: A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004; 291:1720–9
 - Kertai MD, Li YJ, Ji Y, Qi W, Lombard FW, Shah SH, Kraus WE, Stafford-Smith M, Newman MF, Milano CA, Waldron N, Podgoreanu MV, Mathew JP; Duke Perioperative Genetics and Safety Outcomes (PEGASUS) Investigative Team: Genome-wide association study of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *Am Heart J* 2015; 170:580–90.e28
 - Valtola A, Kokki H, Gergov M, Ojanperä I, Ranta VP, Hakala T: Does coronary artery bypass surgery affect metoprolol bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63:471–8
 - Workman AJ: Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2010; 381:235–49
 - Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–47
 - Frenkl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, Calkins H, Aranki S, Kaneko T, Cassivi S, Smith SC Jr, Darbar D, Wee JO, Waddell TK, Amar D, Adler D; American Association for Thoracic Surgery: 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:e153–93
 - Dafni U: Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4:363–71
 - Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, Brito D, Fedele F, Fonseca C, Gordon AC, Gotsman I, Grossini E, Guarracino F, Harjola VP, Hellman Y, Heunks L, Ivancan V, Karavidas A, Kivikko M, Lomivorotov V, Longrois D, Masip J, Metra M, Morelli A, Nikolauou M, Papp Z, Parkhomenko A, Poelzl G, Pollesello P, Ravn HB, Rex S, Riha H, Ricksten SE, Schwinger RHG, Vrtovc B, Yilmaz MB, Zielinska M, Parissis J: Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol* 2016; 222:303–12
 - Fellahi JL, Fornier W, Fischer MO, Bohadana D, Gerard JL, Hanouz JL: The impact of an algorithm on the optimization of beta-blockers after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29:32–7
 - Halonen J, Hakala T, Auvinen T, Karjalainen J, Turpeinen A, Uusaro A, Halonen P, Hartikainen J, Hippeläinen M: Intravenous administration of metoprolol is more effective than oral administration in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114(1 Suppl):11–4
 - Acikel S, Bozbas H, Gultekin B, Aydinalp A, Saritas B, Bal U, Yildirim A, Muderrisoglu H, Sezgin A, Ozin B: Comparison of the efficacy of metoprolol and carvedilol for preventing atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Int J Cardiol* 2008; 126:108–13

19. Wang HS, Wang ZW, Yin ZT: Carvedilol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e94005
20. Brinkman W, Herbert MA, O'Brien S, Filardo G, Prince S, Dewey T, Magee M, Ryan W, Mack M: Preoperative β -blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: National database analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1320–7
21. Zhang H, Yuan X, Zhang H, Chen S, Zhao Y, Hua K, Rao C, Wang W, Sun H, Hu S, Zheng Z: Efficacy of long-term β -blocker therapy for secondary prevention of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting surgery. *Circulation* 2015; 131:2194–201
22. Venkatesan S, Okoli GN, Mozid AM, Pickworth TW, Grocott MP, Sanders RD, Myles P: Effects of five preoperative cardiovascular drugs on mortality after coronary artery bypass surgery: A retrospective analysis of an observational study of 16,192 patients. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:49–57

Chapitre 3 : Modélisation par approche de population et optimisation de protocole : application à l'étude pharmacocinétique du lithium à libération prolongée

1 Pharmacocinétique du lithium à libération prolongée chez des patients atteints de troubles bipolaires

1.1 Résumé

Ce premier travail repose sur une étude pilote ancillaire du projet GAN «Genetic and Environmental Factors of Vulnerability in Bipolar Disorders» (Boudebessé et al. 2014). Nous avons construit, développé et évalué un modèle pharmacocinétique pour décrire les données sériques, érythrocytaires et urinaires du lithium LP chez des patients bipolaires après une administration orale quotidienne. L'étude de pharmacocinétique RESPOLI a été conduite sur 17 patients atteints de troubles bipolaires, co-inclus dans le projet GAN, sous traitement depuis au moins 2 ans (délai d'évaluation de la réponse prophylactique au lithium) et suivis dans le centre expert Bipolaire de l'hôpital Fernand Widal (AP-HP.Nord, <https://www.fondation-fondamental.org/>). De J1 à J15, un suivi de l'observance est réalisé avec l'appui d'un dispositif d'enregistrement de la date et de l'heure de prise du traitement à chaque ouverture, le MEMS® (monitoring electronic medical system, AARDEX (Vrijens and Goetghebeur 1999)). A partir de J1, un changement d'horaire de prise du lithium doit être initié pour des aspects logistiques avec une prise fixée à 8h du matin au lieu d'une prise usuellement vespérale entre 20h et 22h. Au jour 15 (J15), les quatre points de prélèvements pour les concentrations sériques et érythrocytaires sont fixés : juste avant la prise (H0) puis 1 heure (H1), 4 heures (H4) et 8 heures (H8) après la prise avec un recueil cumulatif des urines entre H0 et H8.

Une analyse pharmacocinétique de population est réalisée à partir des données de concentrations sériques, érythrocytaires et urinaires obtenues à J15 en prenant en compte les doses et les heures de prises individuelles recueillies avec le MEMS® de J1 à J15. L'analyse est effectuée avec le logiciel MONOLIX 4.3.3 (www.lixoft.eu) utilisant l'algorithme d'estimation SAEM. Le modèle structural inclut une constante d'absorption d'ordre 1 (k_a) avec un délai avant absorption (T_{lag}) et une biodisponibilité (F) estimée sur les concentrations sériques et les quantités urinaires cumulées sur 8 heures, en supposant une élimination de premier ordre et une excrétion complète par voie rénale. Ce modèle est construit avec un compartiment sérique et un compartiment érythrocytaire, reliés par les deux constantes de transfert k_{SE} (Cl_{SE}/V_S) et k_{ES} (Cl_{ES}/V_E) et un compartiment urinaire avec une clairance

d'élimination Cl_s ($K_s=Cl_s/V_s$). Il est évalué selon l'approche standardisée définie par Nguyen *et al.* (Nguyen *et al.* 2016) incluant des graphiques de distributions prédites et normalisées (NPD), des graphiques des résidus individuels pondérés (IWRES) et des graphiques de validation visuelle des prédictions (VPC). Le modèle développé permet l'estimation des variabilités inter-individuelles (Between subject variability, BSV) avec un modèle exponentiel pour les effets aléatoires hormis pour la biodisponibilité où une transformation logistique est utilisée pour contraindre l'estimation entre 0 et 1.

Les paramètres pharmacocinétiques estimés, pour le compartiment sérique, sont le volume V_s (23,0 L BSV 30%) et la clairance d'élimination Cl_s (1,21 L.h⁻¹ BSV 20%) et pour le compartiment érythrocytaire, le volume V_E (64,7 L), les clairances de transfert Cl_{SE} (3,63 L.h⁻¹) et Cl_{ES} (9,46 L.h⁻¹ BSV 27%). La biodisponibilité estimée à 0,62 suggère une fraction d'absorption plus faible que les études précédentes avec estimations allant de 0,80 à 1 pour toutes les formes de comprimés, y compris la forme retard (Hoegberg *et al.* 2012; Price and Heninger 1994; Grandjean and Aubry 2009b; Hunter 1988). Le T_{max} (estimé à 3 h) est réduit par rapport à l'intervalle estimé par Grandjean et Aubry pour le lithium LP entre 4,0 et 5,0 heures (Grandjean and Aubry 2009b) s'expliquant par l'ajout d'un paramètre supplémentaire d'absorption le T_{lag} et avec une constante d'absorption k_a similaire à celle estimée pour le lithium à libération immédiate. Notre estimation du rapport de concentration érythrocyte/sérum à 0,38 (BSV 27%) est concordante avec les estimations des études antérieures (0,45 ± 0,22 chez Camus *et al.* (Camus *et al.* 2003) ou 0,41 ± 0,22 chez Swann *et al.* (Swann *et al.* 1990)). Les concentrations sériques observées et prédites sont basses voire en dehors de la marge thérapeutique du lithium LP pour des patients sous lithium LP depuis plus de deux ans et stables lors de leur inclusion. Cette observation s'expliquerait par l'impact du changement d'horaire de prise entre le soir et le matin. Les valeurs prédites par le modèle pour des concentrations sériques à 12h (après une prise le matin) sont comparées aux valeurs obtenues à 12h lors d'un prélèvement de contrôle 6 mois en amont de l'inclusion (après une prise vespérale du lithium). La médiane des concentrations sériques observées à 12h après la prise le soir est 0,84 mmol/L (intervalle de 0,46 à 1,20 mmol/L). Une différence significative est observée avec les concentrations sériques à 12 heures prédites par le modèle lors d'une prise le matin (p-valeur du test de Wilcoxon = 0,008), avec une différence médiane estimée à 0,38 (intervalle 0,28-0,85)

L'ensemble de ce travail est décrit dans un article publié dans la revue European Journal of Clinical Pharmacology.

1.2 Article 2 (publié)

Titre Population pharmacokinetic modeling of sustained release lithium in the serum, erythrocytes and urine of patients with bipolar disorder

Auteurs Couffignal Camille, Bertrand Julie, Sportiche Sarah, Jarroir Marine, El Balkhi Souleiman, Djibrani-Oussedik Nouzha, Poupon Joël, Declèves Xavier, Mentré France, Bellivier Frank.

Editeur European Journal of Clinical Pharmacology

Année publication 2018



Population pharmacokinetic modeling of sustained release lithium in the serum, erythrocytes and urine of patients with bipolar disorder

C. Couffignal^{1,2,3} · J. Bertrand^{2,3} · S. Sportiche^{4,5,6} · Marine Jarroir^{4,5,6} · S. El Balkhi⁷ · N. Djebrani-Oussedik⁸ · J. Poupon⁸ · X. Declèves^{6,9,10} · F. Mentré^{1,2,3} · F. Bellivier^{4,5,6}

Received: 16 May 2018 / Accepted: 22 November 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose Lithium (Li), the first-line treatment of bipolar disorder, was first developed as an immediate-release form with a routine therapeutic drug monitoring 12 h after the last dose. In Europe, the most commonly prescribed form is a sustained release (srLi). Yet no pharmacokinetics (PK) study has been published of srLi, administered once a day, in adults. The present study describes srLi PK in the serum and erythrocytes of bipolar patients.

Methods To assess srLi PK, we studied prospectively 17 French bipolar patients on a median dose of 1000 mg (600–1600) for at least 2 years. Serum (S), erythrocyte (E) concentrations, and urinary (U) amount were collected over 8 h after 15 days of morning intake using monitoring electronic medical system (MEMs). Population PK parameters were estimated using the SAEM algorithm (MONOLIX 4.3.3 software).

Results Using a population approach, we built a PK population model of srLi including one S compartment ($V_S = 23.0$ L, $Cl_S = 1.21$ L h⁻¹), one E compartment ($V_E = 64.7$ L, $Cl_{SE} = 3.63$ L h⁻¹, $Cl_{ES} = 9.46$ L h⁻¹), and one U compartment ($F = 0.62$) and estimate the ratio of concentrations to Li in E over S at 0.38 with 27% between-subject variability.

Conclusion This is a PK model of srLi once a day in bipolar patients using a population approach simultaneously describing Li concentrations in serum, erythrocytes, and urine which provide an estimate of the ratio of concentration in erythrocyte over serum and its between-subject variability (BSV).

Keywords Lithium · Pharmacokinetics · Bipolar disorder · Sustained release

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00228-018-2605-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ C. Couffignal
camille.couffignal@aphp.fr

¹ Département de Biostatistique, AP-HP, HUPNVS, 46 rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France

² UMR 1137, Université Paris Diderot, IAME, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

³ UMR 1137, INSERM, IAME, Paris, France

⁴ Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, AP-HP, HUSLS-LRB-FWD, Paris, France

⁵ Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

⁶ UMR-S1144, INSERM, Paris, France

⁷ Service de Pharmacologie – Toxicologie et Pharmacovigilance, CHU Limoges, Limoges, France

⁸ Département de Pharmacologie-toxicologie, AP-HP, HUSLS-LRB-FWD, Paris, France

⁹ Département Biologie du Médicament et Toxicologie, APHP, HUPC, Paris, France

¹⁰ UMR-S1144, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Published online: 15 December 2018

Springer

Introduction

Bipolar disorder (BD) is a highly prevalent disorder; its early age at onset (peak 15–19 years) and chronicity make it the 4th most burdensome condition worldwide in individuals aged less than 25 years and the 6th most burdensome disorder in working age adults [1, 2]. This disorder is characterized by recurrences of mood episodes, and it is a leading cause of suicide, higher than schizophrenia [3–5].

Lithium (Li) as a mood stabilizer agent is the most frequently recommended first-line treatment in clinical practice guidelines [6, 7]. This alkali metal has been widely used for several decades, with a first introduction in the sixties for the immediate-release form and in the nineties for the sustained release form (srLi).

The srLi (carbonate salt, once a day, usually the evening) is the most commonly prescribed form in Europe [8]. The srLi was developed to limit a high serum peak that would reach concentrations in the toxic range and to increase the time spent in the narrow margin of therapeutic concentrations [6, 8–11]. Clinicians aim for a 12-h Li serum concentration between 0.8 and 1.2 mEq L⁻¹ after steady-state srLi administration based on an empirical derivation of the therapeutic window for an immediate-release form [12].

Some articles [13–15] have reviewed the pharmacokinetics (PK) of Li with a comparison between the different salts of Li and release forms. The absorption of srLi was delayed with an increased T_{max} (4–12 h) versus a T_{max} of 2–6 h for the immediate-release form [8, 16–19]. The elimination clearance ranged from 0.6 to 2.4 L h⁻¹ with a between-subject variability (BSV) around 25–38% [16, 17, 20–23].

The recent review of Methaneethorn summarized seven population PK studies [24]. Among them, three studies (two in pediatric populations and one in healthy volunteers) had a PK protocol dedicated to Li with a lag time in the absorption phase. Only one study, with therapeutic drug monitoring data, used srLi in tablets given twice daily, and its elimination clearance was estimated to be slightly decreased (0.5 L h⁻¹) compared to an immediate-release form [25]. Another study, not cited in the systematic review mentioned above, characterized Li PK with a one-compartment model for both formulations with an absorption rate constant (k_a) of 2.79 h⁻¹ and 0.75 h⁻¹ and T_{max} of 1 h and 4 h for the immediate release Li carbonate b.i.d and the sustained release Li citrate b.i.d, respectively, as well as a slightly decreased fraction absorbed (100% versus 85%) [26].

Erythrocytes are a compartment where Li concentrates. Erythrocyte concentrations of Li have been correlated in most patients with serum levels but are also associated with a large BSV [27, 28]. In early studies, Li erythrocyte concentration has been proposed as a better surrogate of brain Li concentrations than serum Li concentration. Today, such a statement remains weakly substantiated, yet Li erythrocyte assay is often used in therapeutic drug monitoring [29–31].

Finally, although the PK properties of srLi have been reviewed in some details over the past decades [13–15], no population PK model of srLi once a day has been published yet and the high BSV observed in the doses of srLi required to obtain 12-h serum concentrations in the therapeutic margin remains unexplained [3]. The purpose of the present study was to describe srLi PK in serum, erythrocyte, and urinary samples collected in bipolar patients with at least 2 years of srLi exposure, after 15 days of morning intake (once a day) recorded with monitoring electronic medical systems [32], using a population approach.

Methods

Study design

This was an ancillary study of the clinical study “Genetic and Environmental Factors of Vulnerability in Bipolar Disorders (GAN)” coordinated by the French reference networks of bipolar disease [33]. The PK study was conducted over 15 days with an electronic record of drug morning intake starting on day 1 and PK profiles sampled at day 15. All patients were recruited in the Paris Bipolar Expert Centre where they underwent a baseline assessment as well as follow-up evaluations every 6 months.

Patients

Inclusion criteria were (i) age above 18 years, (ii) a diagnosis of bipolar I disorder according to DSM-IV criteria confirmed after an interview using the DIGS, and (iii) at least 2 years of Li treatment. The Alda scale was used to assess the Li response at inclusion [34]. Dose regimens were set up according to patient condition and the clinical follow-up. A switch from an evening to a morning dose intake was performed at day 1 of the study to facilitate the sampling at day 15. SrLi was thus taken in the morning at the usual dose during the present study.

Drugs and dosing schedule

All patients received the salt of Li carbonate (Téralithe LP400®, [12]) as a sustained release formulation. During one day in the Paris Bipolar Expert Centre, blood samples for serum and erythrocyte concentrations were collected before drug intake and 1, 4, and 8 h after (H0, H1, H4, and H8, respectively). Urinary samples were also collected cumulatively between H0 and H8.

To explore the evening/morning switch, serum 12-h concentrations of srLi after an evening intake were retrieved for 11 of the 17 patients. These routine samples, collected in the previous 6 months of the present study, were not used to build the PK model.

Determination of lithium concentrations

The serum, erythrocyte, and urine Li assays were carried out by Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry ICP-OES on a ICAP® 6300 DV spectrometer (Thermo Scientific, Courtabeuf, France). This highly sensitive method is particularly effective for the determination of Li.

All samples were diluted 1/500 with Triton X-100® (final concentration 0.01%). The calibration was carried out between 0 and 10 mEq L⁻¹ on control plasma, erythrocytes, or urine. The limit of quantification in serum, urine and erythrocytes was 0.02 mmol L⁻¹. Coefficients of variation at 0.2, 1.0, and 2.00 mmol L⁻¹ were 0.90%, 1.04%, and 1.09% respectively. Internal Quality Controls (Seronom® Levels 1 and 2, Sero, Norway) were analyzed in all the analytical series. The laboratory also participates to an International External Quality Scheme (Occupational and Environmental Laboratory Medicine, J. Arnaud, Grenoble, France) for Li in plasma.

Adherence data

Adherence to Li medication was assessed using an electronic monitoring device fitted to the bottle containing the drug (MEMS, monitoring electronic medical system, AARDEX [32]), which in turn recorded the date and time of each bottle opening over the course of the study. Each patient received the first day at inclusion a MEMS bottle containing srLi-fixed dose tablets for the 15 days of recording. Thus, at day 15, a full srLi intake history was available for all the patients.

Population PK model

Population PK parameters were estimated by maximum likelihood using the stochastic approximation expectation maximization (SAEM) algorithm implemented in the MONOLIX 4.3.3 software (www.lixoft.eu) [35]. No blood samples were below the limit of quantification (BLQ). For each patient, the exact times and doses of the 15 intakes were considered in the model according to the recorded adherence with the MEMS.

Structural and statistical model

In order to build a population PK model for serum and erythrocyte concentrations with urinary amount of srLi, two structural PK models were defined and compared both allowing for different steady-state concentrations in the serum and erythrocyte. As suggested by a previous analysis [26, 36], the absorption process was modeled using a first-order rate constant (k_a) and a lag-time (T_{lag}) [26]. The bioavailability (F) was obtained from fitting simultaneously the serum concentrations and cumulated urine amounts over 8 h, assuming first-

order elimination and complete excretion by the renal route. The first evaluated model (model 1 as shown in Fig. 1 and Table S2) consists in two compartments, with V_S and V_E the distribution volumes in the serum and erythrocyte compartments and Cl_{SE} ($k_{SE} = Cl_{SE}/V_S$) the transfer from the serum to the erythrocyte compartment clearance and Cl_{ES} ($k_{ES} = Cl_{ES}/V_E$) the transfer from the erythrocyte to the serum compartment clearance. The second model (model 2 as shown in Table S2 and Figure S8) treated the erythrocyte as an effect compartment with k_{e0} the effect compartment transfer rate constant and CP a partition coefficient as the presented model by Valle et al. [37].

BSV on all PK parameters was modeled using an exponential model for the random effects except for the bioavailability where a logistic transformation was used to constrain the estimate between 0 and 1 at the population and individual levels. Additive, proportional and combined residual error variance models were tested.

The most appropriate model was selected based on the following criteria: (i) Bayesian information criterion (BIC), (ii) goodness-of fit (GOF) plots, and (iii) asymptotic relative standard error (RSE) and parametric bootstrap based 95% confidence interval (CI) of PK parameter estimates. Between-subject correlations were tested across PK parameters.

Model evaluation

Model evaluation was performed based on GOF plots. The GOF plots were selected according to the tutorial by Nguyen et al. [38]. These plots include (i) plots of normalized prediction distribution (NPD) or individual weighted residuals (IWRES) versus time and/or model predictions and (ii) visual predictive check (VPC) plots. The VPC shows the 10th, 50th, and 90th percentiles of the observed data over time and the corresponding 80% prediction intervals calculated from 1000 Monte Carlo samples (simulated using the model and parameter maximum likelihood estimates with the design of the dataset under study). The shrinkage was also estimated for each parameter with BSV [39].

Secondary model parameters

Using the parameter population estimates from the selected PK model, we calculated (i) the erythrocyte and serum AUCs (area under the curve) population estimates at steady state with a dosing interval of 24 h and their ratio AUC_E/AUC_S with the corresponding BSV_{AUC_E/AUC_S} estimate, (ii) the erythrocyte and serum population concentrations at 12 and 24 h and their ratios C_E/C_S , and (iii) the population maximal time of absorption and population elimination half-lives.

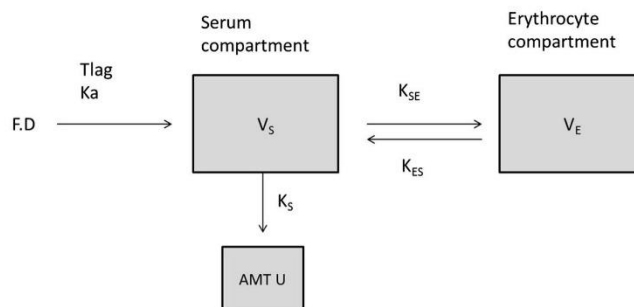


Fig. 1 Schematic representation of the joint pharmacokinetic compartment models of sustained release lithium serum, erythrocyte concentrations, and urinary amount. D dose, F bioavailability, k_a first-order absorption rate constant, T_{lag} Lag time before absorption, V_S volume of the serum compartment, V_E volume of the erythrocyte

compartment, Cl_S elimination clearance from serum compartment to urinary compartment, Cl_{SE} transfer clearance from serum to erythrocyte compartment, Cl_{ES} transfer clearance from erythrocyte to serum compartment and AMT U urinary amount

Comparison SrLi serum concentrations after evening and morning intake

For the eleven patients with available routine samples of 12-h srLi serum concentrations after evening intake, we predicted 12-h srLi serum concentrations following a morning intake using the final PK model individual parameter empirical Bayes estimates. Then, to assess the effect of the switch, we calculated the median (and range) of the individual differences and performed a signed rank test.

Results

Patients

Seventeen patients, median age 40 years (range 27 to 63 years), were included in the ancillary study of GAN from December 2014 to July 2015, of whom six were males (35%). At inclusion, the median weight was 75 kg (range 52 to 110 kg). All patient characteristics are summarized in Table S1. All patients were treated with srLi for at least 2 years, and at inclusion, the ALDA scale was in median 6 (range 0 to 9). None of the patients had renal impairment as assessed by the serum sodium and the MDRD creatinine renal clearance on the day of the PK study before the srLi morning intake (Table S1). The doses of srLi were as follows: one patient (6%) received 600 mg, three patients (18%) received 800 mg, five (29%) 1000 mg, six (35%) 1200 mg, one (6%) 1400 mg, and one (6%) 1600 mg, all with the same dosing interval of 24 h.

Sixty-eight blood samples were available for PK modeling including serum, erythrocyte, and urine measurements. The urinary cumulative data over 8 h were not available for two patients. Serum and erythrocyte Li concentrations and urinary amount versus time profiles from the 17 patients are shown in Fig. 2.

Adherence

Based on data extracted from the MEMS, all the 17 patients were appeared to be compliant, with median of between-dose intervals at 24.02 h (range 23.97 to 26.01) over the 15 days before the blood/urine samples collection. The median ratio between theoretical pills and consumed pills was equal to 1 (range 0.83 to 1.04). Only two patients had forgotten one dose, one at day 4 and one at day 12. This information of adherence was taken into account in the population analysis.

Population pharmacokinetic model

The best model was the model 1 based on the BIC (Table S2). Non-zero between-subject standard deviations were estimated for the bioavailability F , the first-order absorption rate constant k_a , the volume of distribution of the serum compartment V_S , the elimination from the serum to the urinary compartment clearance Cl_S , and the transfer from the erythrocyte to the serum compartment clearance Cl_{ES} . Correlations among absorption parameters and among volumes and clearances were tested but none improved the fit according to the BIC. A proportional variance model best described the residual errors for the serum concentrations. For the erythrocyte concentrations and urinary amount, an additive variance model best depicted the residual errors.

The population parameter and shrinkage estimates of the selected PK model obtained on available data from the 17 bipolar patients are summarized in Table 1. Individual fits of serum and erythrocyte concentrations are provided in supplementary material (Figures S1 and S2). The estimated residual errors standard deviations were low for all three responses. The asymptotic RSE were around 20% except for k_a (RSE = 60%) and V_S BSV (RSE = 43%), although parametric bootstrap 95%CI included 0 for some parameter BSV (k_a BSV, V_S BSV, and Cl_S BSV) and urinary amount residual

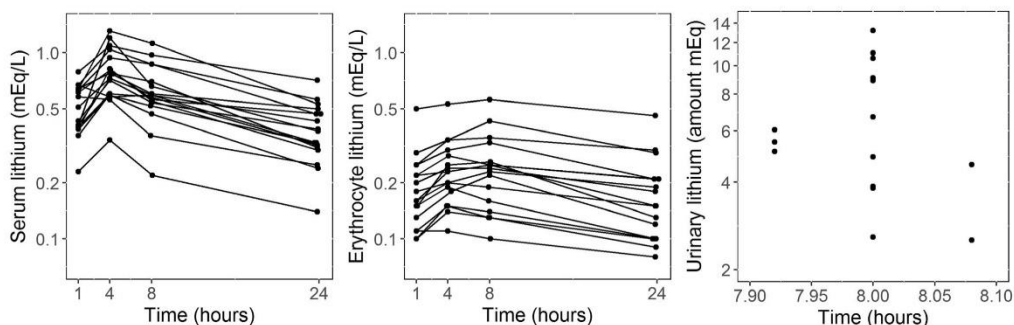


Fig. 2 Spaghetti plot of serum (left), erythrocyte lithium concentrations (middle), and urinary amount (right) versus time after 15 days of morning sustained release lithium intake for the 17 bipolar patients included in the pharmacokinetic analysis. The 24-h point is the trough before the fifteenth dose

error standard deviation. Of note, both asymptotic SE and parametric bootstrap have known limitations in small sample size [40].

Basic goodness-of-fit plots (Fig. 3 and Supplementary Figures S3 to S6) showed that model predictions were in reasonable agreement with the observed concentrations with no systematic deviations for the population and individual weighted residuals. The visual predictive checks also showed

that simulations from the selected model were in reasonable agreement with the observed concentrations (Fig. 4). It is noticeable, however, that the prediction upper and lower percentiles are systematically wider than the observed upper and lower percentiles for the serum and erythrocyte compartments. The NPD versus predictions or time plots (Figure S7A and B, respectively) indicated a good predictive performance of the model, but for the lowest PPRED point of

Table 1 Population pharmacokinetic parameter estimates of sustained release lithium in 17 bipolar patients, with at least 2 years of sustained release lithium treatment, after 15 days of one morning dose per day

	Estimate	RSE (%)	Shrinkage (%)	95% CI Bootstrap*
Fixed effects				
F^{**}	0.62	12	21	0.47–0.75
Tlag (h)	0.92	5		0.64–0.95
ka (h^{-1})	2.22	60	10	0.69–3.14
V_S (L)	23.0	16	25	17.1–29.6
Cl_S ($L h^{-1}$)	1.21	8	2	0.99–1.36
Cl_{SE} ($L h^{-1}$)	3.63	22		2.80–4.12
Cl_{ES} ($L h^{-1}$)	9.46	23	2	7.24–11.0
V_E (L)	64.7	21		47.7–84.9
Between-subject variability				
F^{**}	0.98	21		0.48–1.38
ka (%)	72	26		0–97
V_S (%)	30	43		0–43
Cl_S (%)	20	28		0–30
Cl_{ES} (%)	27	19		11–27
Residual variability				
S (%)	10	13		8–16
E ($mEq L^{-1}$)	0.02	10		0.01–0.02
U (mEq)	1.78	29		0–2.24

*From 500 bootstrap repetitions

**As bioavailability parameter (F) was estimated, actual clearance and volume were not apparent values

^aA logit transformation was used to constrain the population and individual estimates between 0 and 1

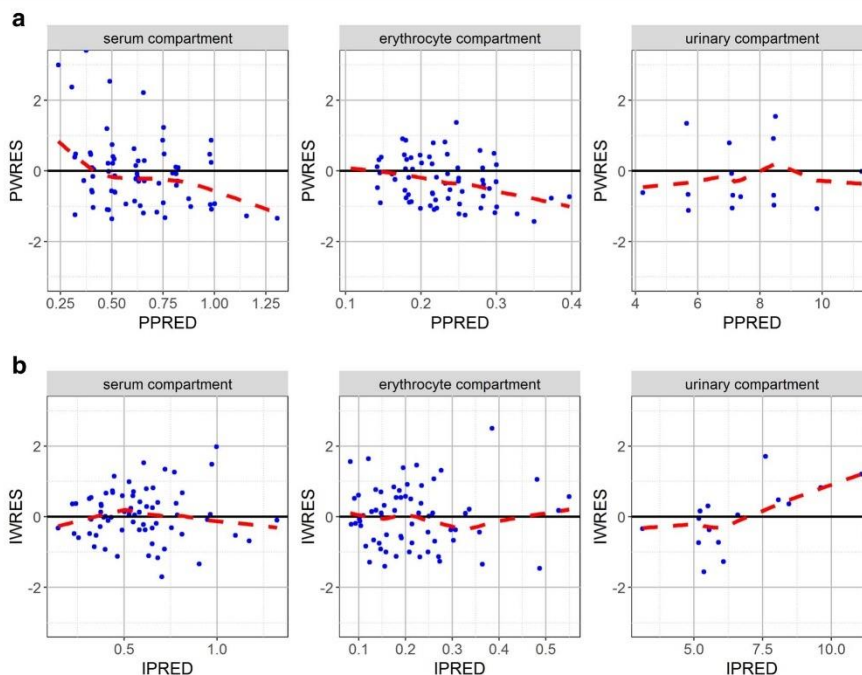


Fig. 3 **a** Population weighted residuals (PWRES) versus population predictions (PPRED) plots for the serum, erythrocyte, and urinary compartments. PWRES are shown as blue points; spline lines are also added in these graphs as the red curves. PPRED in milliequivalents per liter for serum and erythrocyte data and in milliequivalents for urinary data. **b** Individual weighted residuals (IWRES) versus individual

predictions (IPRED) plots for the serum, erythrocyte, and urinary compartments. IWRES are shown as blue points; spline lines are also added in these graphs as the red curves. IPRED in milliequivalents per liter for serum and erythrocyte data and in milliequivalents for urinary data

erythrocyte observations where the 95% observed percentile is above the prediction interval in Figure S7 possibly indicating a misspecification of the error residual model. The

distribution of random effects followed the assumption of normal distribution. Altogether, the model evaluation results were quite satisfactory.

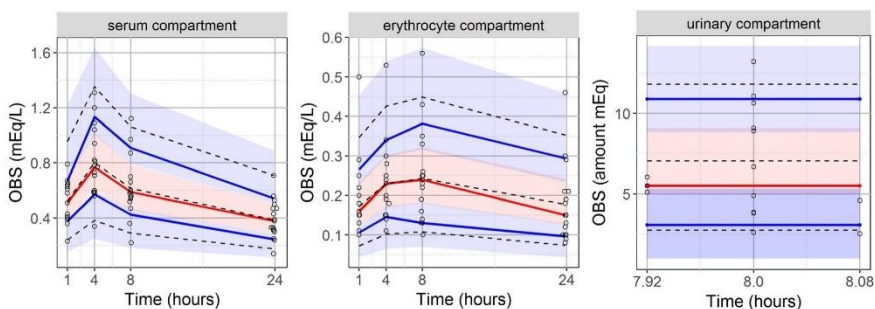


Fig. 4 Visual predictive check plots of the population pharmacokinetic model for the 17 bipolar patients for the serum, erythrocyte, and urinary compartments. The colored lines (or dots) are the observed percentiles (10, 50, 90th percentiles). The dashed black lines (or dots) are predicted percentiles (10, 50, 90th percentiles). The blue and red ribbons are

corresponding 95% confidence intervals. Units are milliequivalents per liter for serum and erythrocyte data and milliequivalents for urinary data, and the time is in hours. The 24-h sample is the trough before the fifteenth dose

Secondary model parameters

Using the PK model parameter population estimates, we estimated the ratio of area under the Li erythrocyte concentration time curve (AUC) over Li serum AUC at steady state for a dosing interval of 24 h, defined as $AUC_E/AUC_S = Cl_{SE}/Cl_{ES} = 0.38$ (BSV (Cl_{SE}/Cl_{ES}) = 27%). Also, using the PK model parameter population estimates, the population ratios of predicted Li erythrocyte concentration over Li serum concentration at 12 and 24 h were 0.35 and 0.38, respectively. The T_{max} and elimination half-life were estimated at 3.1 and 13.2 h, respectively.

Comparison SrLi serum concentrations after evening and morning intake

The median of the observed post evening intake serum 12-h concentrations was 0.84 mEq L^{-1} (range 0.46 to 1.20 mEq L^{-1}). There was a significant difference with the individual-level predicted serum 12-h concentrations from the model built on data following a morning intake (p value of signed rank test = 0.008) with an estimated median difference at 0.38 (range -0.28 to 0.85). The observed and predicted concentrations are presented in the Table S3 and Fig. 5.

Discussion

A PK model was developed and evaluated to describe the serum, erythrocyte, and urinary data of Li in bipolar patients on treatment for at least 2 years after a once a day oral administration of srLi, the most prescribed drug form in Europe, using recorded adherence with MEMS during 15 days. The final PK model included a serum compartment with volume V_S and elimination clearance Cl_S , an erythrocyte compartment with volume V_E , a transfer clearance from the serum compartment

Cl_{SE} , and a transfer clearance back to the serum compartment Cl_{ES} . The estimated value of oral bioavailability (0.62, RSE 12%), based on excreted urinary 0–8 h Li amount, suggests a lower absorption fraction compared to previous studies with estimates ranging from 0.80 to 1 for all tablet forms including srLi [3, 14, 26, 41]. This result must be interpreted taking into account the constant elimination assumption, i.e., the extrapolation of the amount excreted in 24 h from an 8 h urine collection. In the Johnson et al. study, similar urinary amounts were observed around 9 mmol over 8 h [42]. The estimated T_{max} at 3 h was shorter than the range estimated by Grandjean and Aubry from 4.0 to 5.0 h [14]. In the summary of product characteristics of lithium carbonate commercial tablets, several terms were used: sustained release, modified release, and prolonged release. Some studies described srLi, formulated in a resistant capsule, as a delayed form with identical PK to immediate release Li but shifted in time [6, 8, 42]. Actually, the absorption of srLi is fast once the enteric coating has been dissolved. So the delay in T_{max} is only due to an added T_{lag} with a k_a similar to the immediate-release Li.

Our estimate of erythrocyte/serum concentration ratio (0.38 BSV 27%) is similar to estimates in previous studies with therapeutic drug monitoring data from Camus et al. of 0.45 ± 0.22 or from Swann et al. of 0.41 ± 0.22 [43, 44]. In their study, Swann et al. used a PK model to fit single-dose profiles in naive manic patients (immediate-release form). They estimated an influx constant rate into the erythrocyte cells at $0.17 \pm 0.11 \text{ h}^{-1}$ also close to our estimate ($k_{SE} = 0.16 \text{ h}^{-1}$ RSE 32%), but their efflux constant rate estimate was four times faster ($0.56 \pm 0.26 \text{ h}^{-1}$ compared to $k_{ES} = 0.14 \text{ h}^{-1}$ RSE 14% here). Interestingly, the influx of Li into the cell is an active process (involving the transport of Na-Li counters and ATPase Na⁺/K⁺ pump) while its efflux appears to be passive [45]. The impact of covariates on the erythrocyte/serum concentration ratio will have to be explored and the issue of a clinical routine utilization assessed in future PK studies.

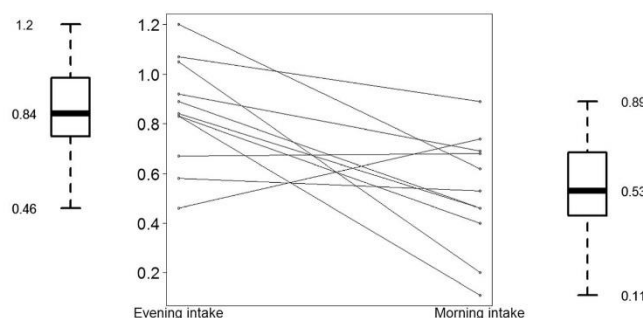


Fig. 5 Plots of observed serum lithium 12-h concentrations (mEq L^{-1}) after an evening intake paired to predicted serum lithium 12-h concentrations (mEq L^{-1}) after a morning intake from the final population pharmacokinetic model of sustained release lithium for

eleven patients. Boxplots illustrate median (thick line inside the box), 75th percentile (top of the box), 25th percentile (bottom of the box), and minimal and maximal values (bars projecting down and up from the box)

The lithium clearance (Cl_S) estimated at 1.21 L h^{-1} was similar to the Cl_S estimate at 1.24 L h^{-1} by Yoshida et al. [36] and in the bottom of the range established in the recent systematic review by Methaneethorn et al. [24]. In the same study, the BSV of lithium clearance was ranged from 12.7 to 25.1%, range including the BSV of estimated Cl_S of 20%. Hoegberg et al. [26] provided an estimate of the ratio "lithium clearance/creatinine clearance" at 0.33 for both the immediate release Li carbonate b.i.d and srLi citrate b.i.d in tablet forms. Similarly, Yoshida et al. [36] estimated a ratio at 0.23 for Li carbonate using a one-compartment PK model for serum concentrations. The same ratio estimated with our observed and estimated data was also similar, $1.21/4.98 = 0.24$ for srLi.

A limit of our study is the switch from an evening to a morning intake decided to ensure the feasibility of the PK visit. Usually, bipolar patients take srLi in the evening to limit adverse effects like digestive or headache and for reasons of daily activities. Here we found evidence of diurnal variation, indeed the model, built on concentrations following a morning intake, predicts Li concentrations at 12-h significantly lower than observed concentrations at 12-h following an evening intake. One possible explanation is the fluctuation of Li renal clearance between night and day periods. Indeed, Li is mostly excreted by the kidneys and the renal Li clearance estimate appears higher in this study compared to values from the literature. Actually, Lauritsen et al. showed a 20% increase of Li clearance during the day (1.58 L h^{-1}) compared to the night (1.24 L h^{-1}) [46]. Murphy et al. also observed that therapeutic concentration monitoring may be affected by circadian rhythm, with changes in GFR resulting in higher daytime clearances and variations in elimination half-life of Li [47]. Similarly, when reducing from multiple to one daily dose intake, group of authors recommended to reduce by 25% the total daily dose owing to lower renal clearance at night [48]. For others drugs, like midazolam [49] or nevirapine [50], an effect of diurnal variation has been identified but with limited impact on clinical response. Another explanation is the modified absorption of srLi according to morning or evening intake. In the review of Mahli, the intestinal tract is deemed at the origin of Li high variability between patients. Indeed, we obtained in our study a bioavailability estimate lower and an absorption rate estimate faster than values from the literature. Of note, Kerzevee et al. showed the impact of diurnal variation on the k_a of levofloxacin while clearance and volume of distribution were not affected [51].

In summary, this study presents a PK model of srLi in bipolar patients treated for at least 2 years with a recorded adherence over the 15 days preceding the PK visit. The global purpose of this ancillary study is to inform the PK of srLi to optimize the design of the poPKLi study, funded on a national French research grant which starts summer 2017, including more patients to enable covariate analysis and identification of PK parameters associated with the prophylactic efficacy of Li and dose regimen simulations.

Acknowledgements Part of the content of this work was presented at Population Approach Group of Europe Meeting, held in Budapest 2017.

Author contributions Wrote manuscript: CC, JB, XD, FM, FB. Designed research: FM, FB, SS, XD, CC. Performed research: FB, SS, MJ. Analyzed data: CC, FM, JB. Contributed analytical tools: SE, JP, NDO.

Funding information This study was supported by a grant from Ministry of research of France (PRES 2013).

Compliance with ethical standards

The study was conducted in accordance with good clinical practice and was approved by the ethics committee (IRB CPP IDF VI 2008-A01465-50). All patients or their legal representative signed an informed consent form for GAN and the ancillary pharmacokinetic study. Clinical Trial Registration of GAN study: <http://www.clinicaltrials.gov>; unique identifier: NCT02627404.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

1. Gore FM, Bloem PJN, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, Coffey C, Sawyer SM, Mathers CD (2011) Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet* 377(9783): 2093-2102
2. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS, Scientific Advisory Board and the Executive Committee of the Grand Challenges on Global Mental Health, Anderson W, Dhansay MA, Phillips A, Shurin S, Walport M, Ewart W, Savill SJ, Bordin IA, Costello EJ, Durkin M, Fairburn C, Glass RI, Hall W, Huang Y, Hyman SE, Jamison K, Kaaya S, Kapur S, Kleinman A, Ogunniyi A, Otero-Ojeda A, Poo MM, Ravindranath V, Sahakian BJ, Saxena S, Singer PA, Stein DJ (2011) Grand challenges in global mental health. *Nature* 475(7354):27-30
3. Price LH, Heninger GR (1994) Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med* 331(9):591-598
4. Maj M, Pirozzi R, Magliano L (1995) Nonresponse to reinstated lithium prophylaxis in previously responsive bipolar patients: prevalence and predictors. *Am J Psychiatry* 152(12):1810-1811
5. Bellivier F, Belzeaux R, Scott J, Courtet P, Golmard J-L, Azorin J-M (2017) Anticonvulsants and suicide attempts in bipolar I disorders. *Acta Psychiatr Scand* 135(5):470-478
6. Malhi GS, Tanious M (2011) Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder: clinical and dosing considerations. *CNS Drugs* 25(4):289-298
7. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre R, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 15(1):1-44

8. Thornhill DP (1986) Serum levels and pharmacokinetics of ordinary and sustained-release lithium carbonate in manic patients during chronic dosage. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 24(5):257–261
9. Amdisen A (1977) Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics of lithium. *Clin Pharmacokinet* 2(2):73–92
10. Cooper TB, Simpson GM, Lee JH, Bergner PE (1978) Evaluation of a slow-release lithium carbonate formulation. *Am J Psychiatry* 135(8):917–922
11. Sproule B (2002) Lithium in bipolar disorder: can drug concentrations predict therapeutic effect? *Clin Pharmacokinet* 41(9):639–660
12. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2017 Jun 29]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ccodex/rp/R0121511.htm>
13. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI (2000) Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 16(3):165–177
14. Grandjean EM, Aubry J-M (2009) Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs* 23(4):331–349
15. Couffignal C, Chevillard L, Balkhi SE, Cistermino S, Declèves X (2017) The pharmacokinetics of lithium. In: Malhi GS, Masson M, Bellivier F, editors. *The science and practice of lithium therapy* [Internet]. Springer International Publishing [cited 2017 Apr 28], p. 25–53. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-45923-3_2
16. Frye MA, Kimbrell TA, Dunn RT, Piscitelli S, Grothe D, Vanderham E, Cora-Locatelli G, Post RM, Ketter TA (1998) Gabapentin does not alter single-dose lithium pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 18(6):461–464
17. Lee CF, Yang YY, Hu OY (1998) Single dose pharmacokinetic study of lithium in Taiwanese/Chinese bipolar patients. *Aust N Z J Psychiatry* 32(1):133–136
18. Thornhill DP (1978) Pharmacokinetics of ordinary and sustained-release lithium carbonate in manic patients after acute dosage. *Eur J Clin Pharmacol* 14(4):267–271
19. Ward ME, Musa MN, Bailey L (1994) Clinical pharmacokinetics of lithium. *J Clin Pharmacol* 34(4):280–285
20. Taright N, Mentré F, Mallet A, Jouvent R (1994) Nonparametric estimation of population characteristics of the kinetics of lithium from observational and experimental data: individualization of chronic dosing regimen using a new Bayesian approach. *Ther Drug Monit* 16(3):258–269
21. Valecha N, Tayal G, Tripathi KD (1990) Single dose pharmacokinetics of lithium & prediction of maintenance dose in manic depressive patients. *Indian J Med Res* 92:409–416
22. Yang YY, Yeh EK, Chang SS, Deng HC, Lee CF (1991) Maintenance lithium levels could be lowered: based on Taiwanese and Danish studies. *J Formos Med Assoc* 90(5):509–513
23. Yukawa E, Nomiya N, Higuchi S, Aoyama T (1993) Lithium population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *Ther Drug Monit* 15(2):75–82
24. Methanethorn J (2018) Population pharmacokinetic analyses of lithium: a systematic review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 43(1):25–34
25. ElDesoky ES, Kumar V, Alorainy MS, Hamdi MM, Derendorf H (2008) Estimation of lithium clearance from routine clinical data in Egyptian bipolar patients. A population pharmacokinetic approach. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46(12):617–626
26. Hoegberg LCG, Jürgens G, Zederkof VW, Holgersson B, Andersson JE, Dalhoff KP, Larsen EB, Angelo HR (2012) A computerised sampling strategy for therapeutic drug monitoring of lithium provides precise estimates and significantly reduces dose-finding time. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 110(3):259–263
27. Ferron G, Debray M, Buneaux F, Baud FJ, Scherrmann JM (1995) Pharmacokinetics of lithium in plasma and red blood cells in acute and chronic intoxicated patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 33(6):351–355
28. Rybakowski J, Lehmann W, Kanarkowski R (1988) Erythrocyte lithium–sodium countertransport and total body lithium pharmacokinetics in patients with affective illness. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 3(2):87–93
29. Lee CR, Hill SE, Dimitrakoudi M, Jenner FA, Pollitt RJ (1975) The relationship of plasma to erythrocyte lithium levels in patients taking lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 127:596–598
30. White K, Cohen J, Boyd J, Nelson R (1979) Relationship between plasma, RBC, and CSF lithium concentrations in human subjects. *Int Pharmacopsychiatry* 14(4):185–189
31. Schreiner HC, Dunner DL, Meltzer HL, Fieve RR (1979) The relationship of the lithium erythrocyte: plasma ratio to plasma lithium level. *Biol Psychiatry* 14(1):207–213
32. Vrijens B, Goetghebeur E (1999) The impact of compliance in pharmacokinetic studies. *Stat Methods Med Res* 8(3):247–262
33. Boudebessé C, Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C, Folkard S, Leboyer M, Etain B (2014) Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiol Int* 31(5):698–704
34. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, O'Donovan C, Alda M (2002) Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 63(10):942–947
35. Kuhn E, Lavielle M (2005) Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Comput Stat Data Anal* 49(4):1020–1038
36. Yoshida K, Uchida H, Suzuki T, Watanabe M, Yoshino N, Houchi H, Mimura M, Fukuoka N (2018) Prediction model of serum lithium concentrations. *Pharmacopsychiatry* 51(3):82–88
37. Valle M, Barbanj MJ, Donner A, Izquierdo I, Herranz U, Klein N, Eichler HG, Müller M, Brunner M (2005) Access of HTB, main metabolite of triflusal, to cerebrospinal fluid in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 61(2):103–111
38. Nguyen T, Mouksassi M-S, Holford N, Al-Huniti N, Freedman I, Hooker AC et al (2016) Model evaluation of continuous data pharmacometric models: metrics and graphics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*
39. Savic RM, Karlsson MO (2009) Importance of shrinkage in empirical Bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J* 11(3):558–569
40. Dosne A-G, Niebecker R, Karlsson MO (2016) dOFV distributions: a new diagnostic for the adequacy of parameter uncertainty in nonlinear mixed-effects models applied to the bootstrap. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 43(6):597–608
41. Hunter R (1988) Steady-state pharmacokinetics of lithium carbonate in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 25(3):375–380
42. Johnson GFS, Hunt GE (1984) Pharmacokinetics of lithium preparations in patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 8(1):63–70
43. Camus M, Henneré G, Baron G, Peytavin G, Massias L, Mentré F et al (2003) Comparison of lithium concentrations in red blood cells and plasma in samples collected for TDM, acute toxicity, or acute-on-chronic toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 59(8–9):583–587
44. Swann AC, Berman N, Frazer A, Koslow SH, Maas JW, Pandey GN, Secunda S (1990) Lithium distribution in mania: single-dose pharmacokinetics and sympathoadrenal function. *Psychiatry Res* 32(1):71–84
45. Wood AJ, Aronson JK, Bunch C, Grahame-Smith DG (1989) A study of the transport of lithium across the erythrocyte membrane in vivo and of the effects of the ion transport inhibitors digoxin and dipyrindamole. *Br J Clin Pharmacol* 27(6):749–756
46. Lauritsen BJ, Møllerup ET, Plenge P, Rasmussen S, Vestergaard P, Schou M (1981) Serum lithium concentrations around the clock with different treatment regimens and the diurnal variation of the renal lithium clearance. *Acta Psychiatr Scand* 64(4):314–319

47. Murphy JE (2011) Clinical pharmacokinetics. ASHP, 433 p
48. Ljubicic D, Letica-Crepulja M, Vitezic D, Bistrovic IL, Ljubicic R (2008) Lithium treatments: single and multiple daily dosing. *Can J Psychiatr* 53(5):323–331
49. Tomalik-Scharte D, Suleiman AA, Frechen S, Kraus D, Kerkweg U, Rokitta D, di Gion P, Queckenberg C, Fuhr U (2014) Population pharmacokinetic analysis of circadian rhythms in hepatic CYP3A activity using midazolam. *J Clin Pharmacol* 54(10):1162–1169
50. Bienczak A, Cook A, Wiesner L, Mulenga V, Kityo C, Kekitiinwa A, Walker AS, Owen A, Gibb DM, Burger D, McIlerron H, Denti P (2017) Effect of diurnal variation, CYP2B6 genotype and age on the pharmacokinetics of nevirapine in African children. *J Antimicrob Chemother* 72(1):190–199
51. Kervecze L, Stevens J, Birkhoff W, Kamerling IMC, de Boer T, Dröge M, Meijer JH, Burggraaf J (2016) Identifying 24 h variation in the pharmacokinetics of levofloxacin: a population pharmacokinetic approach. *Br J Clin Pharmacol* 81(2):256–268

Supplementary tables

Table S 1: Characteristics at inclusion of the seventeen bipolar patients included in the pharmacokinetic analysis	74
Table S 2: Ordinary differential equation systems for the joint modeling of serum and erythrocyte concentrations and urinary amount	75
Table S 3: Observed serum lithium 12h-concentrations after an evening intake and model predicted serum lithium 12h-concentrations after a morning intake based on the final population pharmacokinetic model of sustained-release lithium for eleven patients.	76

Supplementary figures

Figure S 1: Individual fits of serum lithium concentration based on the final pharmacokinetic model of sustained-release lithium. Blue cross denotes individual observed data points and green curve the individual prediction (IPRED) with the previously intakes at the recorded time by the MEMS over the previous five days.....	77
Figure S 2: Individual fits of erythrocyte lithium concentration based on the final pharmacokinetic model of sustained-release lithium. Blue cross denotes individual observed data points and green curve the individual prediction (IPRED) with the previously intakes at the recorded time by the MEMS over the previous five days.	78
Figure S 3: Observation (OBS) versus population predictions (PPRED) calculating using MC simulation PPRED. Identity and local regression lines are presented in black and red, respectively. OBS and PPRED in mEq/L for serum and erythrocyte data and in mEq for urinary data.	79
Figure S 4: Observation (OBS) versus individual predictions (IPRED) . Identity and local regression lines are presented in black and red, respectively. OBS and IPRED in mEq/L for serum and erythrocyte data and in mEq for urinary data.	79
Figure S 5: Population weighted residuals (PWRES) versus time plots for the serum, erythrocyte and urinary compartments. PWRES are shown as blue points, spline lines are also added in these graphs as the red curves. The 24h point is the trough before the fifteenth dose and time in hours.	80
Figure S 6: Individual weighted residuals (IWRES) versus time plots for the serum, erythrocyte and urinary compartments. IWRES are shown as blue points, spline lines are also added in these graphs as the red curves. The 24h point is the trough before the fifteenth dose and time in hours.....	80
Figure S 7: Scatterplots of normalized prediction distribution (NPD) versus time or population predictions (PPRED) for the serum, erythrocyte and urinary compartments. The blue and red lines are the observed percentiles (10, 50, 90th percentiles), the blue and red ribbons are the corresponding 95% confidence intervals. The dashed black lines are predicted percentiles. (A) npd versus time (first row). (B) npd versus PPRED (second row). PPRED in mEq/L for serum and erythrocyte data and in mEq for urinary data, time in hours. The 24h point is the trough before the fifteenth dose.	81

Table S 1: Characteristics at inclusion of the seventeen bipolar patients included in the pharmacokinetic analysis

	N	Median (min-max) or n (%)
Age (years)	17	40 (27-63)
Gender (male)	17	6 (35%)
Weight (kg)	16	75 (52-110)
ALDA scale	17	6 (0-9)
Serum sodium (mmol/L)	17	139 (136-142)
Serum creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	17	71 (49-114)
MDRD eGFR (mL/min/1.73 m^2)^a	17	83 (43-125)
Prescribed dose of srLi (mg)	17	1000 (600-1600)
Prescribed dose of srLi (mEq)	17	27 (16- 43)

^a MDRD eGRF Modification of Diet in Renal Disease estimated Glomerular Filtration Rate

Table S 2: Ordinary differential equation systems for the joint modeling of serum and erythrocyte concentrations and urinary amount

Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
Equations	Equations	Equations	Equations	Equations
$\frac{dG}{dt} = -k_a \cdot G$ with $G(0) = FD$	$\frac{dG}{dt} = -k_a \cdot G$ with $G(0) = FD$	$\frac{dG}{dt} = -k_a \cdot G$ with $G(0) = FD$	$\frac{dG}{dt} = -k_a \cdot G$ with $G(0) = FD$	$\frac{dG}{dt} = -k_a \cdot G$ with $G(0) = FD$
$\frac{dA_S}{dt} = k_a \cdot G - \frac{Q}{V_S} \cdot A_S + \frac{Q}{V_E} \cdot A_E - k_S \cdot A_S$	$\frac{dA_S}{dt} = k_a \cdot G - k_{SE} \cdot A_S + k_{ES} \cdot A_E - k_S \cdot A_S$	$\frac{dA_S}{dt} = k_a \cdot G - k_{SE} \cdot A_S + k_{ES} \cdot A_E - k_S \cdot A_S$	$\frac{dA_S}{dt} = k_a \cdot G - k_S \cdot A_S$	$\frac{dA_S}{dt} = k_a \cdot G - k_S \cdot A_S$
$\frac{dA_E}{dt} = -Q/V_E \cdot A_E + Q/V_S \cdot A_S$	$\frac{dA_E}{dt} = -k_{ES} \cdot A_E + k_{SE} \cdot A_S$	$\frac{dA_E}{dt} = -k_{ES} \cdot A_E + k_{SE} \cdot A_S$	$\frac{dA_E}{dt} = -k_{e0}(A_E - A_S)$	$\frac{dA_E}{dt} = -k_{e0}(A_E - A_S)$
$\frac{dA_U}{dt} = k_S \cdot A_S$	$\frac{dA_U}{dt} = k_S \cdot A_S$	$\frac{dA_U}{dt} = k_S \cdot A_S$	$\frac{dA_U}{dt} = k_S \cdot A_S$	$\frac{dA_U}{dt} = k_S \cdot A_S$
$k_S = Cl_S/V_S$	$k_S = Cl_S/V_S$	$k_S = Cl_S/V_S$	$k_S = Cl_S/V_S$	$k_S = Cl_S/V_S$
$k_{SE} = Q/V_S$	$k_{SE} = Cl_{SE}/V_S$	$k_{SE} = Cl_{SE}/V_S$	$C_S = A_S/V_S$	$C_S = A_S/V_S$
$k_{ES} = Q/V_E$	$k_{ES} = Cl_{ES}/V_E$	$k_{ES} = Cl_{ES}$	$C_E = A_E/V_E$	$C_E = A_E$
$C_S = A_S/V_S$	$C_S = A_S/V_S$	$C_S = A_S/V_S$		
$C_E = A_E/V_E$	$C_E = A_E/V_E$	$C_E = A_E$		
Parameters	Parameters	Parameters	Parameters	Parameters
$F T_{lag} k_a Cl_S V_S Q V_E$	$F T_{lag} k_a Cl_S V_S Cl_{SE} Cl_{ES} V_E$	$F T_{lag} k_a Cl_S V_S Cl_{SE} Cl_{ES}$	$FT_{lag} k_a Cl_S V_S V_E k_{e0}$	$F T_{lag} k_a Cl_S V_S k_{e0}$
BIC = 95	BIC = -277	BIC = -198	BIC = - 69	BIC = -196

Defined by:

F = bioavailability ; D = drug dose ; k_a = absorption constant rate with $G = gut$; T_{lag} = Lag time before absorption ;

V_S = volume of distribution of the serum compartment ; V_E = volume of distribution of the erythrocyte compartment ;

Cl_S = elimination clearance from serum compartment to urinary compartment ;

Cl_{SE} = transfer clearance from serum compartment to erythrocyte compartment ; Cl_{ES} = transfer clearance from erythrocyte compartment to serum compartment ;

k_S = elimination constant rate from serum compartment to urinary compartment ;

k_{SE} = transfer constant rate of the serum compartment into the erythrocyte compartment ; k_{ES} = transfer constant rate of the erythrocyte compartment into the serum compartment ;

Q = inter-compartment clearance between serum and erythrocyte compartments ;

k_{e0} = effect compartment transfer constant rate ;

C_S = serum concentration ; C_E = erythrocyte concentration ;

A_S = serum amount ; A_E = erythrocyte amount and A_U = urinary account.

Table S 3: Observed serum lithium 12h-concentrations after an evening intake and model predicted serum lithium 12h-concentrations after a morning intake based on the final population pharmacokinetic model of sustained-release lithium for eleven patients.

Patients	Time since last dose	Observed data	Predicted data	Delta ^a (observed – predicted)
		Concentration (mEq/L)	Concentration (mEq/L)	
3	12.09	0.92	0.67	0.23
4	12.84	0.67	0.68	-0.01
5	12.85	1.07	0.89	0.18
6	11.66	0.58	0.53	0.05
8	12.00	0.46	0.74	-0.28
11	11.70	0.83	0.11	0.72
12	11.20	0.83	0.40	0.43
14	12.97	1.05	0.20	0.85
15	13.03	1.20	0.62	0.58
16	12.00	0.84	0.46	0.38
17	12.99	0.89	0.46	0.43
Median (range)	-	0.84 (0.46 to 1.20)	0.53 (0.11 to 0.89)	0.38 (-0.28 to 0.85)

^a p-value of signed rank test = 0.008

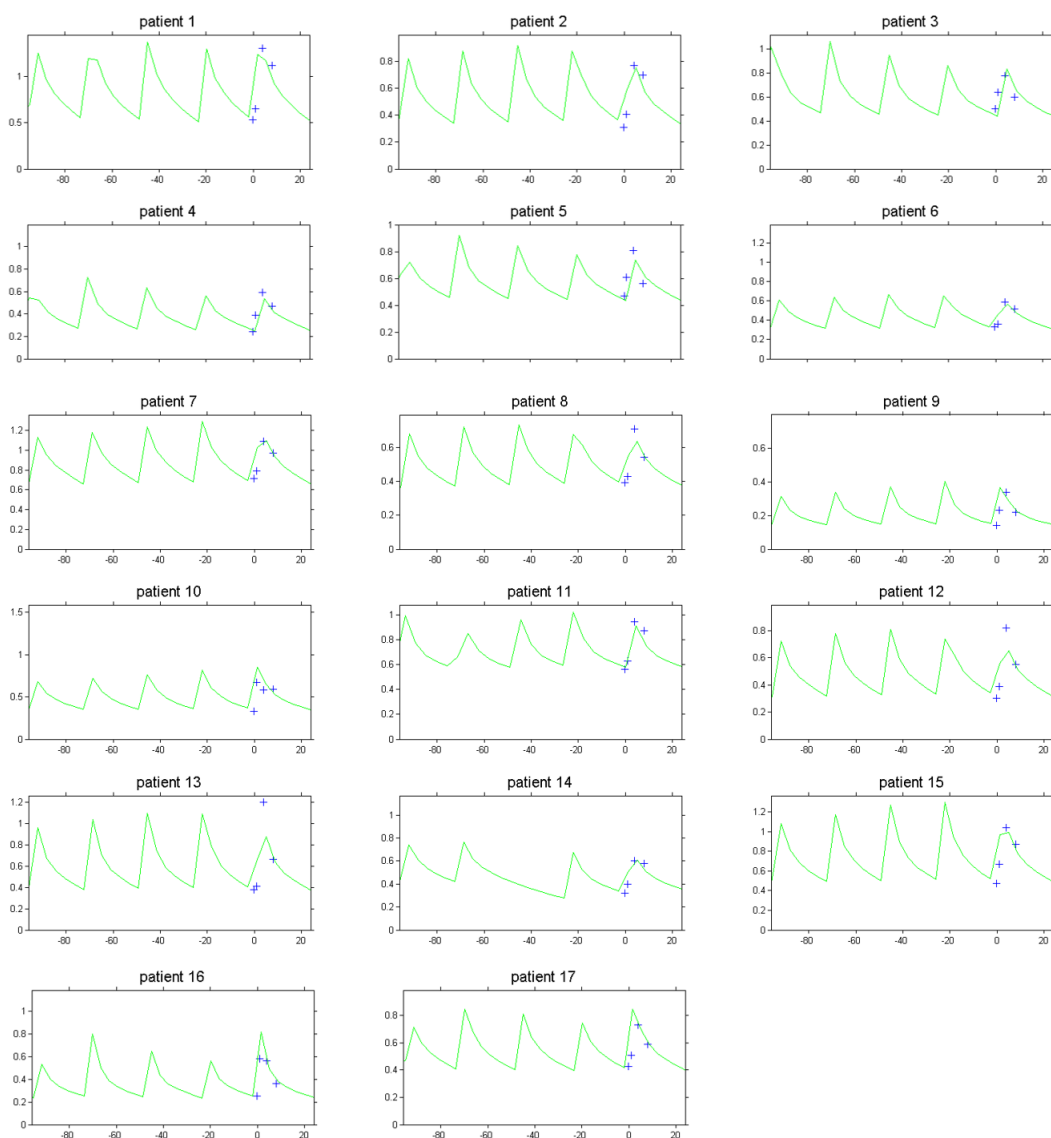


Figure S 1: Individual fits of serum lithium concentration based on the final pharmacokinetic model of sustained-release lithium. Blue cross denotes individual observed data points and green curve the individual prediction (IPRED) with the previously intakes at the recorded time by the MEMS over the previous five days

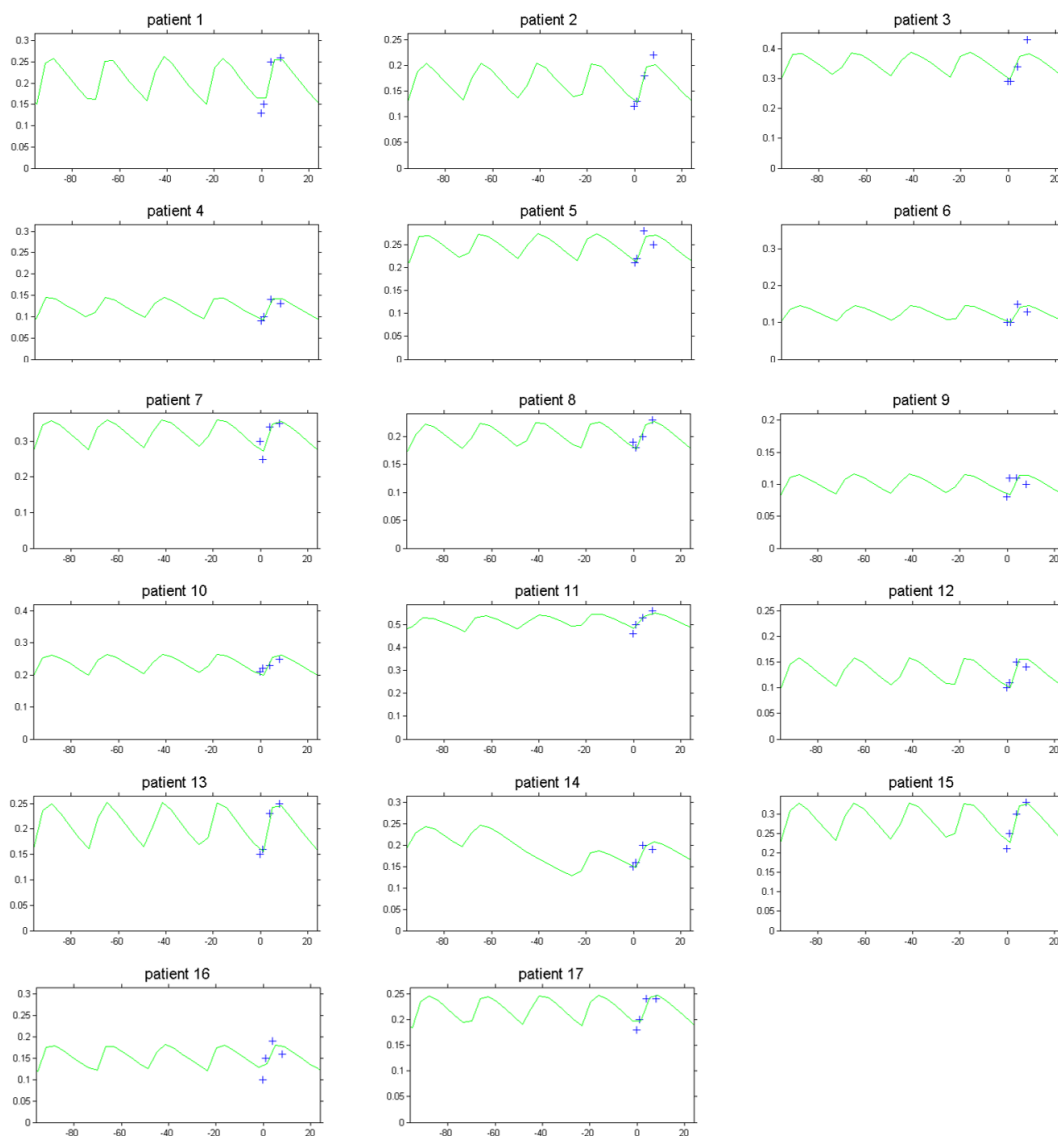


Figure S 2: Individual fits of erythrocyte lithium concentration based on the final pharmacokinetic model of sustained-release lithium. Blue cross denotes individual observed data points and green curve the individual prediction (IPRED) with the previously intakes at the recorded time by the MEMS over the previous five days.

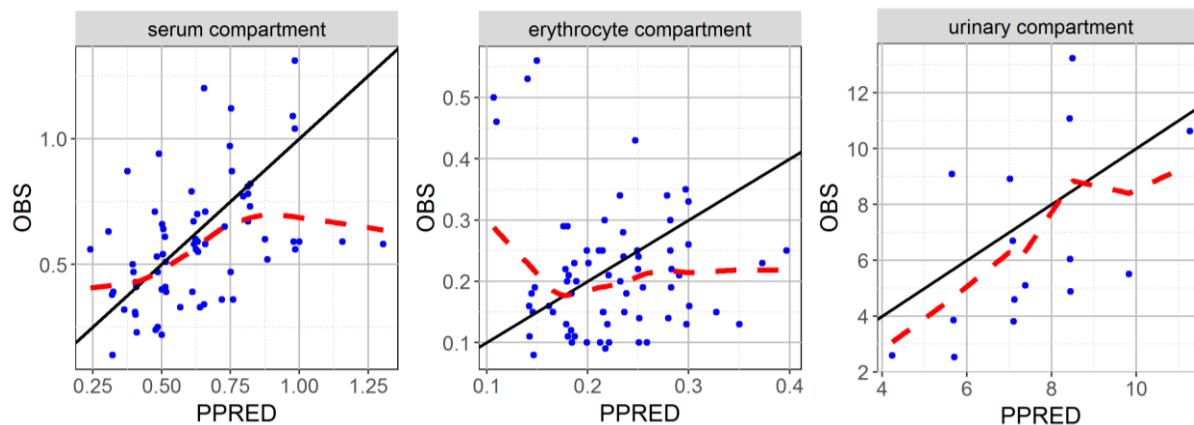


Figure S 3: Observation (OBS) versus population predictions (PPRED) calculating using MC simulation PPRED. Identity and local regression lines are presented in black and red, respectively. OBS and PPRED in mEq/L for serum and erythrocyte data and in mEq for urinary data.

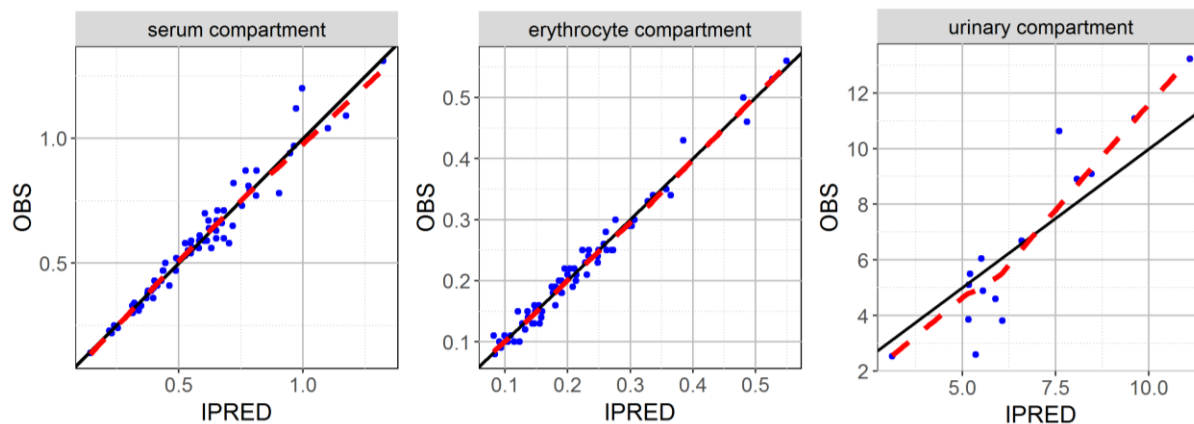


Figure S 4: Observation (OBS) versus individual predictions (IPRED) . Identity and local regression lines are presented in black and red, respectively. OBS and IPRED in mEq/L for serum and erythrocyte data and in mEq for urinary data.

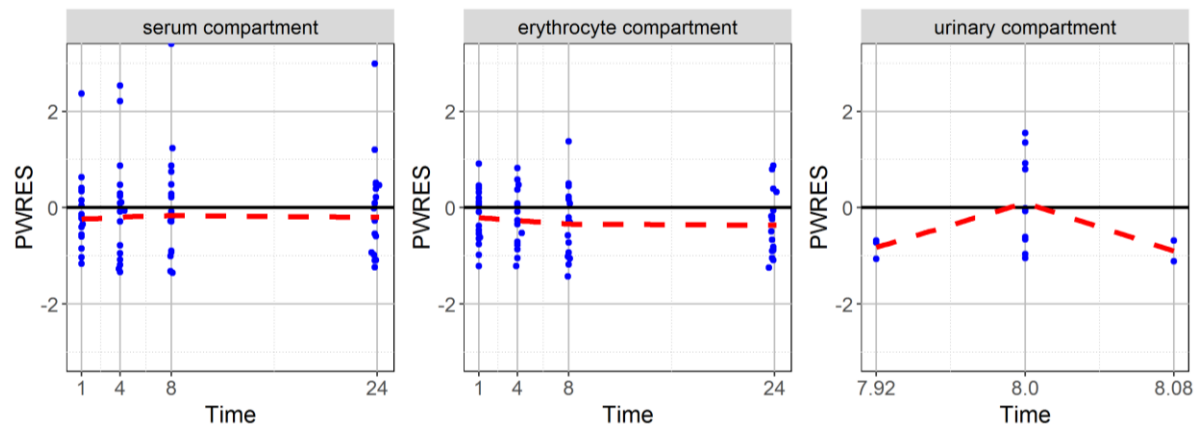


Figure S 5: Population weighted residuals (PWRES) versus time plots for the serum, erythrocyte and urinary compartments. PWRES are shown as blue points, spline lines are also added in these graphs as the red curves. The 24h point is the trough before the fifteenth dose and time in hours.

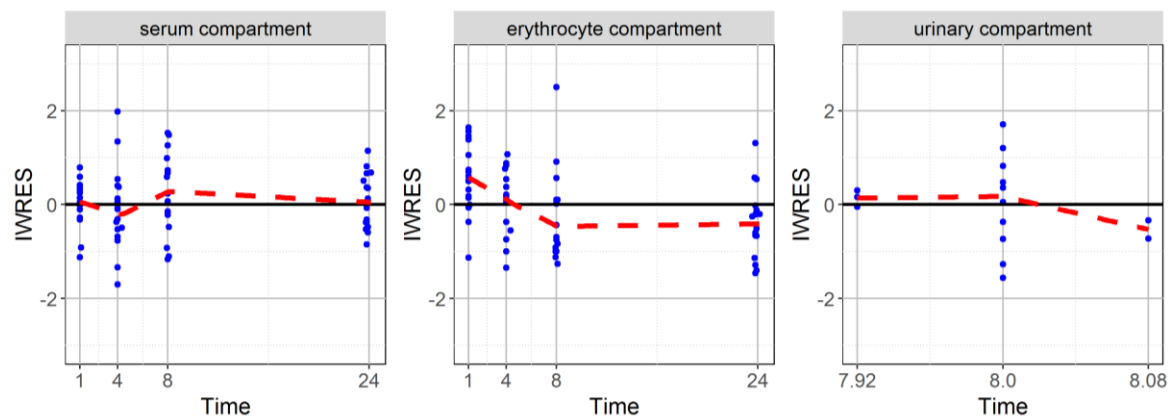


Figure S 6: Individual weighted residuals (IWRES) versus time plots for the serum, erythrocyte and urinary compartments. IWRES are shown as blue points, spline lines are also added in these graphs as the red curves. The 24h point is the trough before the fifteenth dose and time in hours.

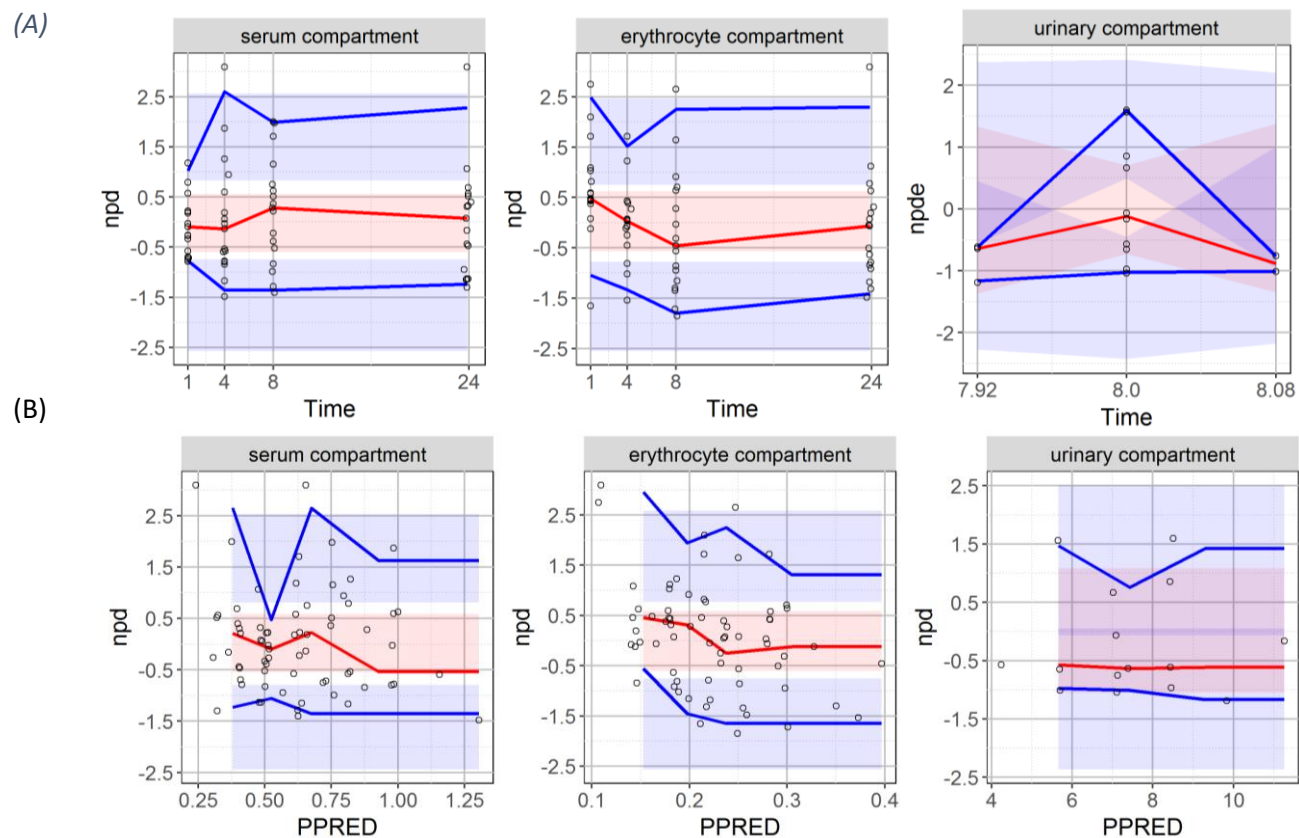


Figure S 7: Scatterplots of normalized prediction distribution (NPD) versus time or population predictions (PPRED) for the serum, erythrocyte and urinary compartments. The blue and red lines are the observed percentiles (10, 50, 90th percentiles), the blue and red ribbons are the corresponding 95% confidence intervals. The dashed black lines are predicted percentiles. (A) npd versus time (first row). (B) npd versus PPRED (second row). PPRED in mEq/L for serum and erythrocyte data and in mEq for urinary data, time in hours. The 24h point is the trough before the fifteenth dose.

2 Définition des prélèvements pour le protocole PHRC PopKLi

2.1 Introduction

L'étude PopKLi « Etude de Pharmacocinétique de population du lithium à libération prolongée dans les troubles bipolaires » a pour objectif de prédire plus précocement le profil de réponse prophylactique au lithium de chaque patient atteint de troubles bipolaires. L'exposition pharmacocinétique sera caractérisée avec l'identification de facteurs génétiques et phénotypiques associée à la quantification de la variabilité pharmacocinétique puis l'impact pharmacodynamique sera estimé par évaluation de la réponse prophylactique au lithium par l'échelle d'Alda (Annexe I : Echelle d'Alda (Grof et al. 2002) traduite en français

Le plan expérimental prévoit le recrutement de 100 patients avec un suivi longitudinal de deux ans et des visites à J15, J30, M6, M12 et M24. Un suivi exhaustif de la prise du traitement est réalisé entre J1 et J15 selon des modalités identiques à la première étude par utilisation d'un dispositif d'enregistrement de la date et de l'heure à chaque prise. Un profil cinétique avec plusieurs temps de prélèvements est recueilli à J15 et des prélèvements uniques sont réalisés aux quatre visites suivantes. Les variables démographiques, biologiques, génétiques et cliniques sont recueillies tout au long du suivi. L'échelle d'Adla présentée est mesurée à J1 pour la réponse prophylactique rétrospective et à M24 pour la réponse prophylactique prospective au lithium. Cette étude bénéficie d'un financement par le programme hospitalier en recherche clinique région Ile-de-France du Ministère de la Santé (AOR14096). Le protocole accepté est présenté en Annexe III.

La définition des temps de prélèvements par optimisation du protocole du premier travail (Etude Respoli) est réalisée dans ce second travail concernant la pharmacocinétique du lithium LP.

2.2 Matériel et méthode

Les résultats de la modélisation par approche de population réalisée sur les données du premier travail sont utilisés pour définir les temps de prélèvement des données sériques, érythrocytaires et urinaires sur un échantillon de 100 patients par optimisation du protocole de prélèvements. L'optimisation est réalisée en utilisant le critère de D-optimalité, c'est-à-dire la minimisation du déterminant de l'inverse de la matrice d'information de population de Fisher (Bazzoli et al. 2010). Nous avons utilisé l'algorithme de Fedorov-Wynn dans l'outil PFIM 4.0 (Nguyen et al. 2012) fonctionnant avec le logiciel R version 4.0. Nous avons utilisé les estimations des paramètres du modèle structural et statistique obtenues sur le premier travail, hormis le paramètre T_{lag} , modèle indisponible dans la librairie de l'outil PFIM. Les temps

de prélèvements estimés sont donc décalés par rapport à cette valeur T_{lag} de 0,92 h. Premièrement, le protocole de prélèvements est optimisé à partir des paramètres pharmacocinétiques estimés en y ajoutant une variabilité inter-occasion sur la clairance sérique Cl_s dont l'écart-type est γ_{Cl_s} . La valeur de ce paramètre est définie à 15% soit l'hypothèse d'une variabilité inter-occasion faible. L'effet fixe et la variabilité inter-individuelle du paramètre de biodisponibilité sont fixés. Pour chaque patient, neuf prélèvements seront réalisés, quatre pour les compartiments sérique et érythrocytaire et un pour le compartiment urinaire. Les temps de prélèvements autorisés sont : H0, H1, H2, H3, H5, H8 et H23 après la prise du traitement prenant en compte le T_{lag} . Deux contraintes sont ajoutées : i) les temps d'échantillonnage devaient être les mêmes pour les deux compartiments sérique et érythrocytaires et ii) le premier temps d'échantillonnage devait être identique pour les trois compartiments. À ce jour, l'outil PFIM ne permet pas l'optimisation de protocole déséquilibré, c'est-à-dire avec un nombre différent de prélèvements par compartiments. Les données urinaires n'ont donc pas été utilisées pour cette première étape d'optimisation.

Deuxièmement, l'évaluation de quatre scénarios avec un effet gène sur le paramètre Cl_s est réalisée avec le protocole optimisé toujours avec un effectif de 100 patients. Deux valeurs pour l'effet gène β_{Cl} sont proposées, un effet élevé $\beta_{Cl} = 0.81$ soit $Cl_s \times 2$ et un effet modéré $\beta_{Cl} = 0.32$ soit Cl_s augmenté de 30%, avec un modèle génétique récessif en lien avec le dernier travail présenté dans cette thèse (chapitre 4). La fréquence des homozygotes mutants était fixée à 4% et 20%.

Pour chaque scénario, avec les erreurs d'estimation prédites par PFIM, nous calculons la puissance du test de Wald pour détecter l'effet gène correspondant. Réciproquement, pour une puissance de 90%, nous calculons la taille d'échantillon.

2.3 Résultats et perspectives

Les temps de prélèvement du protocole optimisé sont H0 juste avant la prise du traitement et H1, H3 et H8 après la prise. Les résultats pour le scénario sans effet gène et les 4 scénarios avec effet gène sur le paramètre Cl_s sont rapportés dans le Tableau 2. Pour tous les scénarios, les erreurs d'estimation relatives (RSE) étaient correctes avec une amplitude de 3 à 23% hormis pour l'effet gène sur Cl_s . Les résultats pour le calcul de la puissance et de la taille d'échantillon sont présentés dans le Tableau 3. Une faible puissance est observée pour le modèle avec une valeur intermédiaire de l'effet gène, plus encore si la fréquence des homozygotes mutants dans la population étudiée est faible. En utilisant la D-optimalité mise en œuvre dans la matrice d'information de Fisher (PFIM 4.0) basé sur le modèle structurel et l'estimation des paramètres pharmacocinétiques du premier travail, nous définissons les

temps de prélèvements par optimisation du protocole de la future étude pharmacocinétique réalisée chez 100 patients bipolaires. Ce travail d'optimisation du protocole de prélèvement est réalisé à partir de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques après une administration le matin du lithium LP. Nous n'avons pas pu prendre en compte l'impact d'une administration le matin par rapport au soir sachant que pour ce second protocole suite au constat de l'étude Respoli la prise du lithium sera conservée le soir. Le temps de prélèvement des urines n'a pas été optimisé et sera conservé identique à la première étude soit une quantité cumulée sur 8 heures à partir de la prise du traitement.

Ce projet PopKli débutera prochainement avec un dépôt aux autorités réglementaires en cours. La publication du protocole est en cours de rédaction pour une soumission à la revue International Journal of Bipolar Disorder.

Tableau 2 : Erreur standard relative (RSE ; %) des paramètres de population estimés pour le scénario sans effet gène et les 4 scénarios avec effet gène utilisant le protocole optimisé avec 100 patients par D-optimalité de la matrice de Fisher avec le protocole 0, 1, 3, 8h après la prise à J15.

Fréquence des homozygotes mutants	Effet gène sur Cl_S	Sans covariable		Avec covariable génétique			
				20 %		4 %	
				Moyen	Fort	Moyen	Fort
Effets fixes							
<i>RSE ka</i>	16	20	17	20	20		
<i>RSE V_S</i>	11	14	12	15	14		
<i>RSE Cl_S</i>	5	6	6	5	5		
<i>RSE β_{Cl_s}</i>		41	16	84	33		
<i>RSE Cl_{SE}</i>	13	21	17	22	21		
<i>RSE Cl_{ES}</i>	14	22	18	23	21		
<i>RSE V_E</i>	13	21	17	22	21		
Variabilité inter-individuelle							
<i>RSE ω ka</i>	18	19	19	19	19		
<i>RSE ω V_S</i>	17	17	17	17	17		
<i>RSE ω Cl_S</i>	20	20	20	20	20		
<i>RSE ω Cl_{ES}</i>	14	14	14	14	14		
Variabilité intra-individuelle							
<i>RSE γ Cl_S</i>	14	14	14	14	14		
Variabilité résiduelle							
<i>RSE σ S</i>	3	3	3	3	3		
<i>RSE σ E</i>	3	3	3	3	3		

Tableau 3 : Calcul de la puissance et de la taille d'échantillon (correspondant à une puissance de 90%) du test de Wald pour chaque scénario avec un effet gène avec le protocole 0, 1, 3, 8h après la prise à J15.

		Puissance prédite (%) avec $N = 100$ patients	Taille d'échantillon pour une puissance de 90%
Fréquence des homozygotes mutants	β_{ct_s}		
20%	Moyen	69.2	173
	Fort	99.9	28
4%	Moyen	22.0	748
	Fort	85.1	117

Chapitre 4 : Influence du plan expérimental et du modèle statistique dans les études pharmacogénétiques avec interaction gène-traitement.

1 Résumé

Comme nous l'avons expliqué au cours de l'introduction, le développement d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle indication thérapeutique ne peut désormais plus se cantonner à une approche globalisée « one-size-fits-all » mais doit tendre vers la médecine de précision (Katara and Yadav 2019). L'intérêt d'explorer la composante génétique dans la réponse thérapeutique à un médicament, au cours de son développement, que ce soit pour l'efficacité ou pour la toxicité est maintenant bien reconnu (Ross et al. 2012; Lesko et al. 2003; Katara and Yadav 2019; J Kirchheiner et al. 2004; Lauschke and Ingelman-Sundberg 2016; Nelson et al. 2016). Cependant une faible qualité méthodologique des études de pharmacogénétique dans la littérature est observée : difficilement reproductibles et généralisables, avec des tailles d'échantillons inadéquates, et n'aboutissant que rarement à la consolidation des résultats par méta-analyses (Holmes et al. 2009). Un aspect important des plans expérimentaux des études pharmacogénétiques, comme de tout essai clinique ou étude observationnelle, est d'avoir une puissance suffisante pour détecter une différence cliniquement significative entre les groupes (c'est-à-dire les génotypes). L'évaluation de cette puissance pour détecter une interaction gène-traitement est compliquée car elle dépend non seulement de la taille de l'effet du traitement dans chaque génotype, mais aussi du nombre de génotypes, de leur taille respective et de la taille de l'effet du gène.

Une recherche sur les deux mots clés "Cross-Over Studies" et "Pharmacogenetics" dans la base de données PUBMED, depuis les années 1970, affiche une sélection de 105 publications dans le domaine des essais cliniques dont la quasi-totalité avec une randomisation (94, 90%). Une recherche sur le mot clé "Pharmacogenetics" uniquement, sur la période de 1999 à 2021, affiche 638 publications d'essais cliniques. Le plan expérimental XO présenté en paragraphe 2.1 s'avère donc peu utilisé dans les études de pharmacogénétique.

Bien que le gain de puissance et la réduction d'effectif du plan expérimental XO soient reconnus dans la communauté statistique, nous utilisons des simulations pour illustrer ici ses avantages pour détecter

une interaction gène-traitement et pour étudier l'impact du choix du modèle statistique dans l'attribution du traitement en fonction de cette interaction.

Nous avons comparé deux plans expérimentaux, le plan à deux bras parallèles (Dp) et le plan XO (Dxo) deux périodes/deux séquences pour une maladie chronique et stable évaluant un traitement candidat (T=1) versus un traitement de référence (T=0) avec un effet gène (modèle génétique récessif G) et un effet interaction gène-traitement. Les scénarios de simulations sont définis par un ensemble de 9 paramètres : N (N pour Dxo = 2 × N pour Dp), F (fréquence allélique de G = 1, mutants homozygotes), effet traitement β_T , effet gène β_G , effet interaction gène-traitement β_I , les variabilités inter et intra-individuelle définis par les variances ω^2 , γ^2 et le coefficient de la composante génétique $R_G (= 1 - \gamma^2/\omega^2)$ pour Dxo et la variance $\sigma^2 (= \omega^2 + \gamma^2)$ pour Dp. Pour les effets traitement, gène et interaction gène-traitement, nous considérons une variation de 50% du critère de jugement quantitatif et à des fins d'illustration une variation de 100% pour les effets gène et interaction gène-traitement. La taille de l'échantillon est fixée à trois niveaux : 50, 100, 200 pour Dxo et 100, 200, 400 pour Dp. Le pourcentage de mutants homozygotes est fixé à 20% et à 4% correspondant respectivement aux variants homozygotes du CYP2B6 ou CYP2A6 et aux variants homozygotes du CYP2C8 ou CYP2C9 en population caucasienne. Un total de 486 scénarios est simulé pour Dxo et 162 pour Dp.

Trois modèles statistiques sont utilisés pour analyser chaque jeu de données simulé : (i) M_T estimant uniquement l'effet traitement β_T et ne supposant aucun effet gène ou interaction gène-traitement, (ii) M_{TG} estimant un effet traitement β_T et un effet gène β_G mais ne supposant aucune interaction gène-traitement, et (iii) M_{TGI} estimant trois effets soit l'effet traitement β_T , l'effet gène β_G et l'effet interaction gène-traitement β_I . Dans les trois modèles, les variances inter et intra-individuelle pour Dxo et la variance inter-individuelle pour Dp sont estimées. Nous utilisons le package nlme du logiciel R. Dans tous les scénarios, nous évaluons l'erreur de type I et la puissance des tests de Wald bilatéraux au seuil 0,05 pour détecter (i) un effet traitement $H_0 : \beta_T = 0$, lorsque les données sont modélisées avec M_T , M_{TG} ou M_{TGI} , (ii) un effet gène $H_0 : \beta_G = 0$, lorsque les données sont modélisées avec M_{TG} ou M_{TGI} , et (iii) un effet interaction gène-traitement $H_0 : \beta_I = 0$, lorsque les données sont modélisées avec M_{TGI} . L'erreur d'attribution du traitement est explorée, avec pour chaque scénario, un traitement optimal fonction du génotype et des valeurs de β_T , β_G et β_I . Ainsi, en suivant une règle de décision, pour chaque jeu de données simulées sur la base des estimations de ces effets, un traitement est attribué à un individu en prenant en compte son génotype.

Illustré par le scénario effet traitement positif ($\beta_T=5$) et effet interaction gène-traitement ($\beta_I=-10$ effet opposé), ignorer une interaction gène-traitement dans le modèle conduit, notamment, à des

estimations biaisées de l'effet de traitement et à une inflation de l'erreur de type I, alors qu'aucune pénalité n'est associée lors de l'ajustement sur une interaction gène-traitement non-existante. Par ailleurs, pour capturer cette interaction gène-traitement, un plan expérimental XO est plus puissant qu'un plan parallèle. Nous observons aussi que la taille de l'effet de l'interaction gène-traitement affecte fortement le pouvoir de détecter un effet traitement, alors que la taille de l'effet du gène influence marginalement l'erreur standard. Si l'effet de l'interaction gène-traitement est opposé à l'effet du traitement, ce dernier est complètement masqué si l'interaction n'est pas pris en compte dans le modèle.

Notre étude confirme également que négliger l'effet interaction gène-traitement a un impact réel sur l'attribution du traitement pour tous les génotypes. Par conséquent, la quantification de l'interaction gène-traitement est essentielle pour attribuer la meilleure option thérapeutique (traitement ou posologie). La taille de l'effet du gène a peu d'impact sur l'attribution du traitement par rapport à la taille d'effet de l'interaction gène-traitement.

Les résultats de cette étude de simulation montrent que le choix du modèle d'abord, puis le choix du plan expérimental ensuite affectent fortement non seulement l'erreur statistique de type I et la puissance de détecter une interaction gène-traitement dans les études pharmacogénétiques, mais aussi l'attribution correcte du traitement en fonction du génotype.

Ce travail méthodologique est décrit dans un article publié dans la revue CPT : Pharmacometrics and Systems Pharmacology.

2 Article 3 (publié)

Titre Impact of study design and statistical model in pharmacogenetic studies with gene-treatment interaction

Auteurs Couffignal Camille, Mentré France, Bertrand Julie

Editeur CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology

Année publication 2021



Received: 30 December 2020 | Revised: 23 March 2021 | Accepted: 25 March 2021
DOI: 10.1002/psp4.12624

ARTICLE



Impact of study design and statistical model in pharmacogenetic studies with gene-treatment interaction

Camille Couffignal^{1,2} | France Mentré^{1,2} | Julie Bertrand¹

¹INSERM, IAME, Université de Paris, Paris, France

²Clinical Research, Biostatistics and Epidemiology Department, AP-HP, Hôpital Bichat, Paris, France

Correspondence

Camille Couffignal, Université de Paris, INSERM, IAME, F-75006 Paris, France.
Email: camille.couffignal@aphp.fr

Funding information

No funding was received for this work.

Abstract

Gene-treatment interactions, just like drug-drug interactions, can have dramatic effects on a patient response and therefore influence the clinician decision at the patient's bedside. Crossover designs, although they are known to decrease the number of subjects in drug-interaction studies, are seldom used in pharmacogenetic studies. We propose to evaluate, via realistic clinical trial simulations, to what extent crossover designs can help quantifying the gene-treatment interaction effect. We explored different scenarios of crossover and parallel design studies comparing two symptom-modifying treatments in a chronic and stable disease accounting for the impact of a one gene and one gene-treatment interaction. We varied the number of subjects, the between and within subject variabilities, the gene polymorphism frequency and the effect sizes of the treatment, gene, and gene-treatment interaction. Each simulated dataset was analyzed using three models: (i) estimating only the treatment effect, (ii) estimating the treatment and the gene effects, and (iii) estimating the treatment, the gene, and the gene-treatment interaction effects. We showed how ignoring the gene-treatment interaction results in the wrong treatment effect estimates. We also highlighted how crossover studies are more powerful to detect a treatment effect in the presence of a gene-treatment interaction and more often lead to correct treatment attribution.

Study Highlights

WHAT IS THE CURRENT KNOWLEDGE ON THE TOPIC?

When pharmacogenetic effects are suspected for drugs of the same therapeutic area, they should be explored in order to choose the best treatment and dose for each patient to avoid rejecting a new drug.

WHAT QUESTION DID THIS STUDY ADDRESS?

Investigating if pharmacogenetic effects differ between treatments is important to attribute the best therapeutic option (treatment or regimens) in each genetic subgroup.

WHAT DOES THIS STUDY ADD TO OUR KNOWLEDGE?

To capture adequately the gene-treatment interaction, a crossover design is more powerful than a parallel design. Ignoring an existing gene-treatment interaction results in incorrect treatment effect estimates.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* published by Wiley Periodicals, LLC on behalf of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics.

HOW MIGHT THIS CHANGE DRUG DISCOVERY, DEVELOPMENT, AND/OR THERAPEUTICS?

Assuming a gene-treatment interaction and using a crossover design seems the best strategy for the pharmacogenetic study of concurrent drug treatments.

INTRODUCTION

The development of personalized medicine should lead to improved safety and efficacy of drug use,^{1,2} even more for drugs with a narrow therapeutic margin and a high interindividual variability.³ It is now well-established that pharmacokinetic and pharmacodynamic studies enable to quantify the interindividual variability in treatment response and its genetic component when it exists.^{4,5}

Indeed, genetic variability has been described in the metabolism and effect of drugs, and gene modulators of the response to drug treatment have been identified.⁶ Precisely, pharmacogenetic studies investigate the influence of genetic polymorphism on drug response,⁷⁻⁹ thereby providing a tool for treatment personalization.^{10,11}

Currently, during the development of a new drug, associations with specific polymorphisms are routinely explored, nonetheless the potential influence of the metabolizer status for certain enzymes (e.g., CYP450 cytochrome) is hardly reported. Attia et al. highlighted four conceptual objectives (i) to identify a polymorphism with a key role on the drug efficacy, (ii) to avoid rejecting wrongly a drug candidate because of an unidentified gene effect, (iii) to increase the consistence of result across populations, and (iv) to help the clinician choice over a drug panel.¹² The development of a new drug, historically confined to the “one-size-fits-all” approach, must now tend toward personalized medicine to increase its chances at providing a superior efficacy, a more convenient dosing regimen or route of administration, or a lower risk of adverse effects.⁵ Many studies report associations between genotype and efficacy in patients treated with a given drug, ignoring information from untreated patients.¹³ The benefits of incorporating pharmacogenetic into clinical practice is now well-established, however, high-quality findings are lacking due to unresolved methodological and statistical issues of pharmacogenetic studies.^{1,6,14,15} Briefly, as well illustrated by Holmes et al.⁸ in a systematic review on the methodological pitfall of pharmacogenetic studies, the lack of consistency of these studies may be a result of the small sample sizes, use of candidate gene approaches, with paucity of reproducibility and paucity of meta-analyses. Therefore, there is still an urgent need for individualized treatments.¹⁶ Better-designed and analyzed pharmacogenetic studies could provide alternative medications and better response through a change of regimens. An important aspect of the design of pharmacogenetic studies, as of any clinical trial, is to have sufficient power to

detect a clinically significant difference between genotypes.^{1,7} Evaluation of the power to detect gene-treatment interaction is complicated because it depends not only on the treatment effect size within each genotype, but also on the number of genotypes, their size, and the gene effect size.⁷

The crossover design is an alternative to the parallel design regularly used for drug-drug interaction evaluation, consisting in randomly allocating patients to treatment sequences so as to capture within individual differences between treatments especially relevant for chronic and stable disease with rapid and reversible treatment effect. A standard crossover design is the two-treatment, two-period crossover, in which each patient receives both treatments but is randomly allocated to one of two sequences whereas in the parallel design patients are randomly allocated one of the two treatments.^{17,18} Its nature permits each patient to act as their own control, exploiting the fact that in most instances the variability between measurements from different subjects in a study will be far greater than that from the same subject on different occasions. Therefore, crossover trials are often more powerful than parallel group trials. However, it is seldom used in pharmacogenetic studies,^{18,19} which preferably use parallel designs where every patient is given only one drug, the reference, or the test.

The aim of the present work is to show the impact of the study design and statistical model on the power of a pharmacogenetic study evaluating two treatments (candidate and reference) when a genetic polymorphism does or does not increase the benefit of the candidate treatment. Although the strength of a crossover study is recognized by some in the statistical community, we used simulations to help demonstrate its advantages to detect a gene-treatment interaction and to study the impact of the choice of the statistical model.

METHODS

Statistical model

Let us consider a reference ($T = 0$) and a test treatment ($T = 1$) and one genetic polymorphism with $G = 1$ for the genotype “rare allele homozygotes” and $G = 0$ otherwise (i.e., two alleles of the rare variant are required for the polymorphism to have an effect; this corresponds to a recessive genetic model). G affects the outcome of interest directly and through an interaction with the test treatment.

Let Y_{ij} be a continuous outcome of interest for patient $i = 1, \dots, N$ receiving treatment T_{ij} at occasion $j = 1$ or 2 within a standard two-treatment two-sequences two-periods crossover design (D_{X0}) as follows:

$$Y_{ij} = \mu + \beta_T T_{ij} + \beta_G G_i + \beta_I I_{ij} + b_i + k_{ij}, \quad (1)$$

where μ is the intercept, β_T the treatment effect, β_G the gene effect, and I the gene-treatment interaction (i.e., $I_{ij} = T_{ij} \times G_i$) such that $I = 1$ when the test treatment is given to a patient genotype $G = 1$ with β_I the gene-treatment interaction effect. Here, the random effects b_i and k_{ij} capture the between and within subjects' variability and follow normal distributions of mean 0 and variances ω^2 and γ^2 , respectively. In addition, we define R_G , the gene component coefficient based on the ratio of the within and between subject variances, such as $R_G = 1 - \gamma^2/\omega^2$ ²⁰ that varies from 0 (weak gene component to the variability) to 1 (strong gene component to the variability).

For a parallel design (D_p), (1) simplifies in:

$$Y_i = \mu + \beta_T T_i + \beta_G G_i + \beta_I I_i + b_i, \quad (2)$$

where the random effect b_i follows a normal of mean 0 and variance $\sigma^2 (= \omega^2 + \gamma^2)$, and every patient receive only one treatment (i.e., $N/2$ patients receive the reference treatment and $N/2$ the test).

Simulation study

We choose to set the simulation study in the context of a chronic disease with a rapid and reversible treatment effect (symptoms modifying drug) to enable the assumption of no carry-over, sequence or period effects in the crossover study. The simulated values for the intercept $\mu = 8$ and the residual error standard deviation $\sigma = 14$ were based on the Ideal trial study.²¹ In Table 1 for D_{X0} and D_p , we display the set of all simulated values for N (N for $D_{X0} = 2 \times N$ for D_p), F (the frequency of $G = 1$), β_T , β_G , β_I , ω^2 , γ^2 , and the corresponding R_G and σ^2 . For the treatment, the gene and the interaction effect size we considered a 50% change in the continuous outcome (i.e., a medium magnitude according to ref. 22) For the gene and the interaction effect size, we in addition considered a 100% change for illustration purposes. To explore the impact of the number of subjects, the minimum and maximum values are rather typical for crossover (from 50 to 200) and parallel (from 100 to 400) designs. For instance, the IDEAL study, which was a crossover study included $N = 112$ patients. Then, to explore the impact of the percentage of mutant homozygotes, we considered 20% (typical of CYP2A6 or CYP2B6 variant homozygotes in White patients) and 4% (typical of CYP2C8 or CYP2C9 homozygotes variants in White patients).²³ For D_{X0} , all the possible combinations of

TABLE 1 Set of values used for the various scenarios for each parameter for the crossover D_{X0} and parallel D_p designs

Design	Crossover D_{X0}	Parallel D_p	
Number of subjects	50	100	
	100	200	
	200	400	
Allelic frequency	0.04	0.04	
	0.20	0.20	
Gene component coefficient and standard deviation	R_G	$\omega; \gamma$	σ
	0.5	11.43;8.08	14
	0.7	12.28;6.73	
	0.9	13.35;4.22	
Treatment effect β_T	0	0	
	-5	-5	
	5	5	
Gene effect β_G	0	0	
	-5	-5	
	-10	-10	
Gene-treatment interaction effect β_I	0	0	
	-5	-5	
	-10	-10	

Note: In bold are the values used to illustrate the main results.

Abbreviations: β_T , treatment effect; β_G , gene effect and β_I , gene-treatment interaction effect. F , frequency of mutant homozygotes; N , number of subjects; ω and γ , standard deviation of the between and within subjects' variability, respectively; R_G , gene component coefficient; σ , standard deviation for D_p .

N (3 values) $\times F$ (2 values) $\times R_G$ (3 values) $\times \beta_T$ (3 values) $\times \beta_G$ (3 values) $\times \beta_I$ (3 values) were simulated = 486 scenarios. Similarly, for D_p , all the possible combinations of N (3 values) $\times F$ (2 values) $\times \beta_T$ (3 values) $\times \beta_G$ (3 values) $\times \beta_I$ (3 values) were simulated = 162 simulation scenarios. Therefore, in total, we simulated 648 scenarios and for each scenario, we simulated one thousand datasets with the R software.

Each simulated dataset was analyzed using three models: (i) M_T estimating only the treatment effect β_T and assuming no gene effect, no gene-treatment interaction, (ii) M_{TG} estimating the treatment effect β_T and the gene effect β_G but assuming no gene-treatment interaction, and (iii) M_{TGI} estimating the treatment effect β_T , the gene effect β_G , and the gene-treatment interaction effect β_I . In all three models, between and within subject variances on D_{X0} and between subject variances on D_p were estimated. We used the R package nlme to fit the simulated datasets.²⁴

In all scenarios, we evaluated the type I error and the power of the bilateral Wald tests at the level 0.05 to detect (i) a treatment effect $H_0 : \beta_T = 0$, when the data were fitted with M_T , M_{TG} or M_{TGI} , (ii) a gene effect $H_0 : \beta_G = 0$, when the data were fitted with M_{TG} or M_{TGI} , and (iii) a gene-treatment interaction effect $H_0 : \beta_I = 0$, when the data were fitted with

M_{TGI} . The 95% prediction interval around 0.05 for 1000 simulated datasets is (0.037; 0.065). We calculated the estimation errors: $\hat{\beta}_k - \beta_k^*$ where β_k^* is the true simulated value, for all parameters on all scenarios.

Treatment attribution error

We also explored the treatment attribution error. For each scenario, the correct treatment attribution could be determined according to the patient genotype. For example, for the scenario $\beta_T = 5$; $\beta_G = 0$ and $\beta_I = -10$, for a patient with $G = 0$, if $T = 0$ the predicted outcome $Y_{\text{pred } T=0 \text{ and } G=0} = 8$ and if $T = 1$ then $Y_{\text{pred } T=1 \text{ and } G=0} = 13$, so $Y_{\text{pred } T=0 \text{ and } G=0} < Y_{\text{pred } T=1 \text{ and } G=0}$, the patient should be assigned the treatment test. However, for a patient with $G = 1$, if $T = 0$ the outcome $Y_{\text{pred } T=0 \text{ and } G=1} = 8$ and if $T = 1$ then $Y_{\text{pred } T=1 \text{ and } G=1} = 3$, so $Y_{\text{pred } T=0 \text{ and } G=1} > Y_{\text{pred } T=1 \text{ and } G=1}$, the patient should not be assigned the treatment test. Table 2 illustrates the decision rules based on the model fitted (M_T , M_{TG} or M_{TGI}), the test result on β_T and the sign of $\beta_T + \beta_I$ highlighting the attribution error cases.

The error was thereafter calculated as the percentage of simulated datasets selecting a model leading to the wrong treatment attribution for each genotype and in the whole population (i.e., averaging over the genotype frequency in the population, F).

RESULTS

Parameter estimation

The estimation errors on all parameters for all scenarios are presented in Supplementary Material Figures S1–S4.

For the mean effect μ , ignoring the gene effect (using M_T) resulted in a downward trend in the estimation errors for μ driven by the value of F and β_G . Conversely ignoring the gene-treatment interaction (using M_{TG}) resulted in an upward trend in the estimation errors for μ driven by the value of F and β_I . Using M_{TGI} , no trend was observed.

For β_T , using M_T or M_{TG} led to a downward trend in the estimation errors for β_T driven by F and β_I , especially for D_p and a decreasing R_G . Using M_{TGI} , there was no trend with greater uncertainty for D_p and a decreasing R_G .

For β_G , using M_{TG} , a downward trend in the estimation errors for β_G was observed driven by F and β_I , with greater uncertainty for D_{XO} and a low F . Using M_{TGI} , there was no trend and also greater uncertainty for D_{XO} and a low F .

For β_I , using M_{TGI} , no trend was detected with greater uncertainty for D_p and a decreasing R_G .

Type I error and power

In the following, we only detail the results for D_{XO} ($N = 100$ with $R_G = 0.7$) and D_p ($N = 200$) when $F = 0.2$, and varying β_T ; β_G and β_I . Of note, all the results, for all other simulated values of F , N , and R_G , are in Supplementary Material Figures S5–S7.

Figure 1 illustrates the type I error and power to reject $H_0 : \beta_T = 0$ when fitting the data with M_T , M_{TG} , or M_{TGI} for D_{XO} or D_p . When the data were fitted with M_{TGI} , no type I error inflation was observed for both D_{XO} and D_p , whatever the values of β_G or β_I (i.e., even when $\beta_I = 0$). When ignoring the gene-treatment interaction (i.e., fitting the data with M_T or M_{TG}), a type I error inflation was observed with increasing values of β_I for D_{XO} (up to 50% for $\beta_I = -10$) and to a lesser extent for D_p . Fitting

TABLE 2 Treatment prediction ($T_{\text{pred}} = 1$ for the test treatment and 0 for the reference treatment) according to fitted model and Wald test on the treatment effect β_T , the gene-treatment interaction effect β_I and the sign of the sum $\beta_T + \beta_I$, for a patient with $G = 0$ and a patient with $G = 1$

Fitted model		$G = 0 (T_{\text{true}} = 1)$			$G = 1 (T_{\text{true}} = 0)$		
		Tests on β_T					
		Not significant	Significant with $\beta_T > 0$	Significant with $\beta_T < 0$	Not significant	Significant with $\beta_T > 0$	Significant with $\beta_T < 0$
M_T or M_{TG}		$T_{\text{pred}} = 0$	$T_{\text{pred}} = 1$	$T_{\text{pred}} = 0$	$T_{\text{pred}} = 0$	$T_{\text{pred}} = 1$	$T_{\text{pred}} = 0$
M_{TGI}	Tests on β_I	Not significant	$T_{\text{pred}} = 0$	$T_{\text{pred}} = 1$	$T_{\text{pred}} = 0$	$T_{\text{pred}} = 1$	$T_{\text{pred}} = 0$
	Significant with $\beta_T + \beta_I > 0$	$T_{\text{pred}} = 0$	$T_{\text{pred}} = 1$	$T_{\text{pred}} = 0$	$T_{\text{pred}} = 1$	$T_{\text{pred}} = 1$	$T_{\text{pred}} = 1$
	Significant with $\beta_T + \beta_I < 0$	$T_{\text{pred}} = 0$	$T_{\text{pred}} = 1$	$T_{\text{pred}} = 0$	$T_{\text{pred}} = 0$	$T_{\text{pred}} = 0$	$T_{\text{pred}} = 0$

Notes: The gray boxes correspond to attribution error cases, for example, when a patient with $G = 0$ is attributed the reference treatment ($T_{\text{pred}} = 0$ whereas $T_{\text{true}} = 1$) or a patient with $G = 1$ is attributed the test treatment ($T_{\text{pred}} = 1$ whereas $T_{\text{true}} = 0$).

Abbreviations: β_T treatment effect, β_I gene-treatment interaction effect. M_T only treatment and gene effects, and M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects.

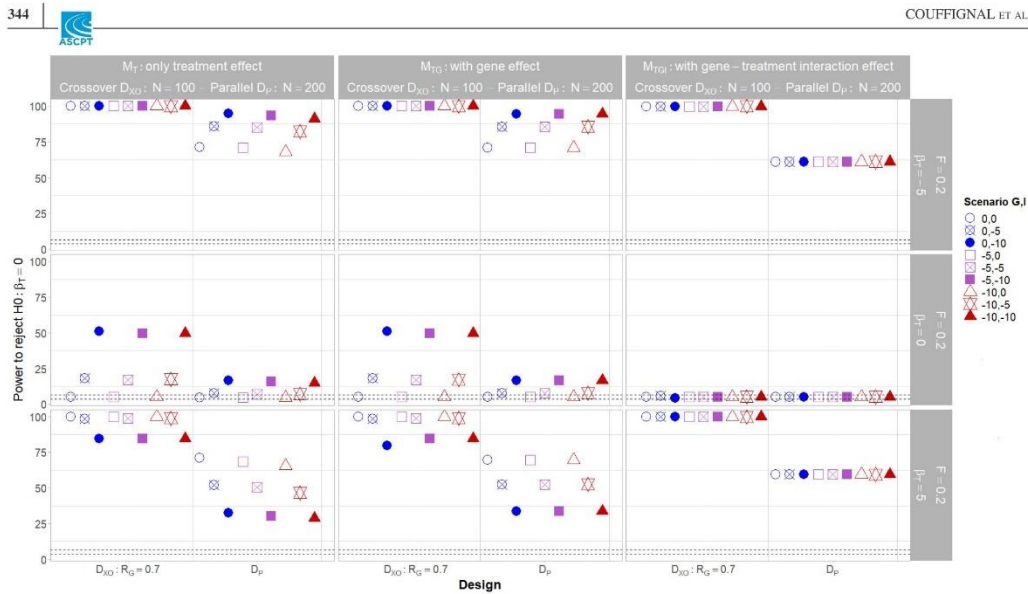


FIGURE 1 Type-I-error (when $\beta_T = 0$, second line) and power (when $\beta_T = -5$ or $+5$) to reject $H_0: \beta_T = 0$ according to the three fitted models (M_T only treatment effect, M_{TG} only treatment and gene effects, and M_{TGI} treatment, gene, and gene-treatment interaction effects) for the scenarios where the frequency of $G = 1$, $F = 0.2$ and the number of subjects $N = 100$ for crossover trials (D_{x0}) (with the ratio of variability $R_G = 0.7$), and $N = 200$ for parallel trials (D_p)

the data with M_{TGI} , a 100% power to reject $H_0: \beta_T = 0$ was achieved for D_{x0} versus 60% for D_p , whatever the value of β_G or β_I (i.e., even when $\beta_I = 0$). Fitting the data with M_T or M_{TG} , the power dropped when β_T and β_I were not of the same sign, down to about 80% for D_{x0} and 30% for D_p when $\beta_T = 5$ and $\beta_I = -10$. Conversely, when $\beta_I = 0$ or was of the same sign as β_T the power actually increased (up to 90% for D_p without adjusting for the type I error inflation).

Figure 2 illustrates the type I error and power to reject $H_0: \beta_G = 0$ when fitting the data with M_{TG} or M_{TGI} for D_{x0} or D_p . Similar plots were obtained for other simulated values of β_T (Figure S6). The design had little impact on the type I error and power to reject $H_0: \beta_G = 0$. However, using M_{TGI} , no inflation of the type I error was observed whatever the simulated value of β_I or β_T , and the power was driven by β_G only. Using M_{TG} , an inflation of the type I error was observed, driven by β_I and the power was driven by both β_G and β_I to a lesser extent.

Figure 3 illustrates the type I error and power to detect a gene-treatment interaction effect ($H_0: \beta_I = 0$) for D_{x0} or D_p . Similar plots were obtained for other simulated values of β_T (Figure S7). No inflation of the type I error was observed whatever the simulated value of β_T or β_G and the power to detect a gene-treatment interaction effect was three times higher for D_{x0} compared to D_p for a strong interaction and twice higher for a mild interaction.

Influence of N , F , and R_G

When the data were fitted with M_{TGI} , the power to reject $H_0: \beta_T = 0$ or $H_0: \beta_I = 0$ increased with N and R_G (for D_{x0}) (Figures S5 and S7). F only influenced the power to detect a gene-treatment interaction effect. The power to reject $H_0: \beta_G = 0$ was not affected by R_G or the study design.

Whereas ignoring the gene-treatment interaction (i.e., fitting the data with M_{TG}), an inflation of the type I error was observed driven by F and largely for D_p . The power to reject $H_0: \beta_G = 0$ increased with N and F , largely for D_p (Figure S6).

When ignoring the gene effect and the gene-treatment interaction (i.e., fitting the data with M_T or M_{TG}), the type I error and the power to reject $H_0: \beta_T = 0$ were driven by N , F , and R_G . Of note, R_G had an opposite effect on the power to reject $H_0: \beta_T = 0$ according to the positive or negative simulated value of β_T . The power to reject $H_0: \beta_T = 0$ increased with increasing R_G when β_T and β_I had the same sign conversely.

Treatment attribution error

Figure 4 and Table S2 illustrate the treatment attribution error (in percentage) per genotype and in the whole population, for scenario $\beta_T = 5$; $\beta_G = 0$ and $\beta_I = -10$, as a function of N , F , the design and R_G . In that scenario, the test treatment ($T = 1$) should

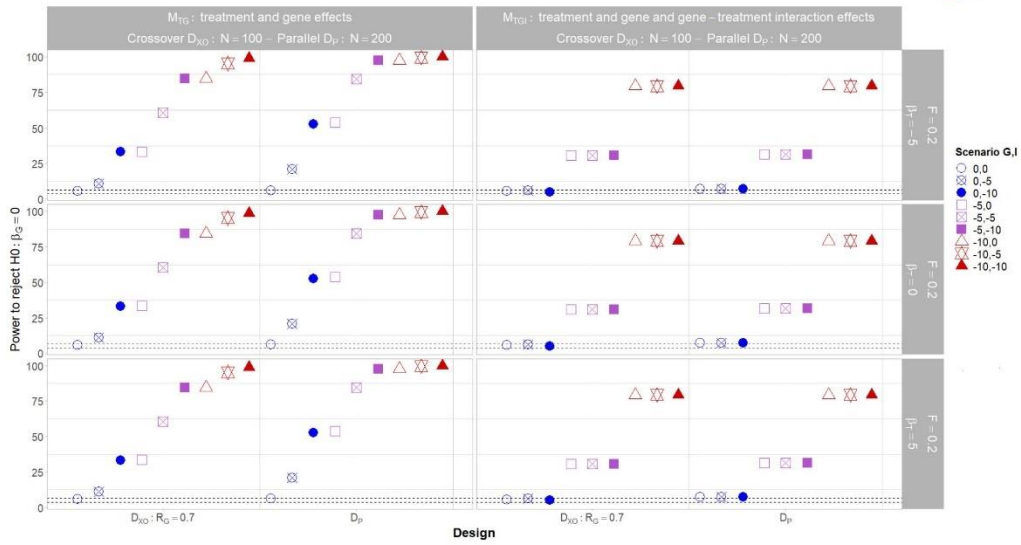


FIGURE 2 Type-I-error (when $\beta_G = 0$, circle symbols) and power (when $\beta_G = -5$, square symbols or -10 , triangle symbols) to reject $H_0 \beta_G = 0$ according to the two fitted models (M_{TG} treatment and gene effects, and M_{TGI} treatment, gene, and gene-treatment interaction effects) for the scenarios where the frequency of $G = 1$, $F = 0.2$ and the number of subjects $N = 100$ for crossover trials (D_{x0}) (with the ratio of variability $R_G = 0.7$), and $N = 200$ for parallel trials (D_p)

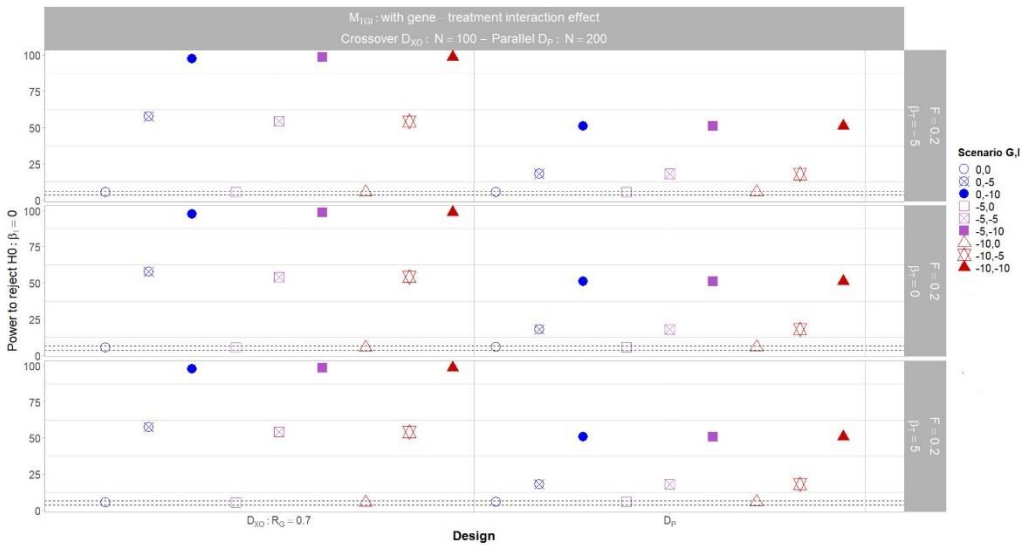


FIGURE 3 Type-I-error (when $\beta_I = 0$, empty symbols) and power (when $\beta_I = -5$, cross symbols or -10 , full symbols) to reject $H_0 \beta_I = 0$ according to the fitted model M_{TGI} (treatment, gene, and gene-treatment interaction effects) for the scenarios where the frequency of $G = 1$, $F = 0.2$, and the number of subjects $N = 100$ for crossover trials (D_{x0}) (with the ratio of variability $R_G = 0.7$), and $N = 200$ for parallel trials (D_p)

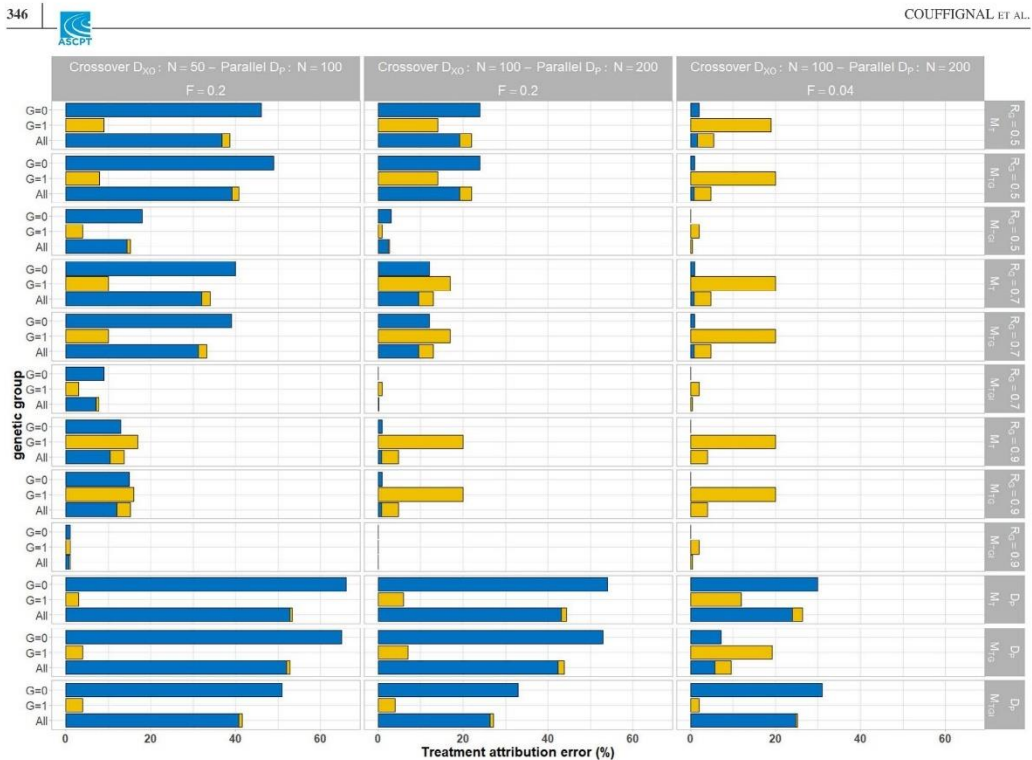


FIGURE 4 Treatment attribution error ($T=0$ or 1) (in %) per genetic group ($G=0$ or 1 and in whole population according to the three fitted model (M_T only treatment and gene effects, M_{TG} only treatment and gene effects, and M_{TGI} treatment, gene, and gene-treatment interaction effects). Results are displayed as a function of the frequency F of $G=1$, the design (crossover D_{xo} and parallel D_p), the number of subjects N , and the ratio of variability R_G (not applicable for D_p). Results are presented for the scenario with treatment effect $\beta_T = 5$, gene effect $\beta_G = 0$ and gene-treatment interaction effect $\beta_{TG} = -10$ (i.e., the test treatment [$T=1$] should be assigned to a patient with $G=0$ and the reference treatment [$T=0$] should be assigned to the patient genotype $G=1$)

be assigned to a patient with $G=0$ and the reference treatment ($T=0$) should be assigned to the patient genotype $G=1$. For example, using M_T for the scenario with $F=0.2$, $R_G=0.5$ and $N=100$ for D_{xo} , we have 24% of attribution error in patients $G=0$, 14% in patients $G=1$, and 22% in the whole population.

The treatment attribution error in the whole population was lower for D_{xo} (13% for $N=100$ and $R_G=0.7$ when $F=0.2$) than for D_p (44% for $N=200$ when $F=0.2$) using M_T or M_{TG} . The treatment attribution error in the whole population was even lower using M_{TGI} with 1% for D_{xo} ($N=100$ and $R_G=0.7$ when $F=0.2$) versus 27% for D_p ($N=200$ when $F=0.2$). The treatment attribution error in the whole population decreased with increasing N and/or R_G and decreasing F . Of note, D_p led to consistently higher treatment attribution errors in patients with genotype $G=0$ with, for example, an estimate of 54% versus 6% in patients with genotype $G=1$ using M_T on the scenario with $F=0.2$ and $N=200$. Conversely, D_{xo} led to higher treatment attribution errors in patients with genotype $G=1$ when $R_G > 0.5$ and $N > 100$ with, for example, an

estimate of 17% versus 12% in patients with genotype $G=0$ using M_T on the scenario with $F=0.2$, $N=100$ and $R_G=0.7$.

DISCUSSION

As shown with this simulation study, first the choice of the model and second the choice of the trial design strongly affects not only the statistical type I and power to detect a gene-treatment interaction in pharmacogenetic studies but also the correct treatment attribution. Indeed, ignoring a true gene-treatment interaction in the model led, notably, to biased treatment effect estimates and inflated type I, whereas no penalty is paid when accounting for a nonexistent gene-treatment interaction. Further, to capture adequately the gene-treatment interaction, a crossover design is more powerful than a parallel design.

First, we note that the gene-treatment interaction effect size strongly affects the power to detect a treatment effect, whereas

the gene effect size has little influence but on the standard error. Indeed, in agreement with our study, the sample size simulation studies by Cardon et al.²⁵ and Puangpetch et al.²⁶ highlighted the association between sample size ratios and the genetic model, frequency, and effect size. In a crossover design, baseline covariates not impacting the within-subject variability, have limited impact on the power to detect a treatment effect. However, polymorphisms can sometimes impact the within subject variability. Indeed, Alfaro et al.²⁷ observed an increase in power to detect a treatment difference, when accounting for the CYP2D6 polymorphism in a crossover design due to decreased within variability between genotypes. More specifically, Gonzalez-Vacarezza et al.²⁸ and Cabaleiro et al.²⁹ have shown how selecting patients on the basis of their CYP2D6 their CYP2D6 metabolizer status could lower the sample size of bioequivalence studies thanks to a decreased within-subject variance in extreme metabolizer groups.

If the gene-treatment interaction effect is opposite to the treatment effect, the latter is completely masked except when accounting for the interaction in the model.^{4,19,27} Good estimates of treatment effect size are only a means to the treatment attribution end.^{1,16} We focused on a scenario with a positive treatment effect and a strong opposite gene-treatment interaction to illustrate how the model or design choice affected the treatment attribution, according to the genotypes. Our study confirms that neglecting the gene-treatment interaction effect had a real impact on the attribution treatment for all genotypes, as shown in Figure 4. Therefore, in such specific cases, quantifying the gene-treatment interaction would be essential to attribute the best therapeutic option (treatment or regimens).¹⁴ The gene effect size had little impact on treatment attribution compared to the effect size of the gene-treatment interaction, which only applies when administering the new treatment. Whereas the gene effect size applies whatever the given treatment (reference or new).^{25,26}

This work has limitations. Our example mimics symptoms modifying drugs for a chronic disease enabling us to assume no sequence or carry-over effects. It corresponds, for example, to the study by Reichert et al. whom identified an interaction of sleep pressure and the ADA rs73598374 polymorphism on sleepiness using a crossover design.³⁰ Similarly, Lopez-Minquez et al. identified an interaction of physiological melatonin and the MTNR1B rs10830963 polymorphism on glucose tolerance in a crossover study.³¹ In a more pharmacological context, Park et al. explored the effects of itraconazole and CYP2D6*10 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of haloperidol in a crossover study.³² Of note in these studies, the magnitude of the treatment, gene, and interaction effects varied from 10% to 81%. However, pharmacogenetic studies cannot always ignore the disadvantages of crossover designs (e.g., the carry-over effect), the handling of drop-outs and their unsuitability

for disease modifying treatments. The carry-over effect can be anticipated at the design stage with an appropriate wash-out period (for example 1 month) and dropouts will require sensitivity analyses, but for disease-modifying treatments, only a parallel design can be considered.

We also considered the effect of only one recessive polymorphism. A perspective work would be to explore two polymorphisms with opposite or synergic effects and to explore an additive polymorphism model. Further, the simulated ranges of genotype frequencies (4% and 20%) may appear too high and/or our sample sizes too low. However, Cardon et al.²⁵ in their simulation study showed that, in the presence of a polymorphism advantageous for the treatment under study, a pharmacogenomic trial requires a smaller sample size than a traditional trial (not adjusting on the polymorphism) to detect the same effect. Further, Katara et al.⁵ argued that polymorphisms could be responsible for around 30%–40% of the overall functional variability and significantly impacts drug response differences. In this context, one may expect a common polymorphism to have an intermediate-to-strong effect and not necessarily a combination of many common polymorphisms with a small effect.

To conclude, based on realistic simulations, we highlighted how ignoring an existing gene-treatment interaction results in incorrect treatment effect estimates. Several pharmacogenetic studies have acknowledged that small sample size was their main limitation.^{15,26,33} However, we showed that a study design and analysis plan based on a full model with a gene-treatment interaction term could overcome such a limitation. Indeed, crossover designs proved to be more powerful to detect a treatment effect in the presence of a gene-treatment interaction, here, in a simulation framed in the context of a chronic disease with a quick rapid and reversible treatment effect (a short period of washout maximum of 1 month) and no carry-over effect. Therefore, assuming a gene-treatment interaction and using a crossover design seems the best strategy for the pharmacogenetic study of concurrent drug treatments. Well conducted clinical trials to explore efficacy and/or tolerance accounting for candidate polymorphisms appears an inevitable step for the development of personalized medicine.^{16,26} Our study partly addresses the challenge of developing pharmacogenetic tools in the context of well-known candidate polymorphisms as framed by Claassens et al.³⁴ Here, we demonstrated the advantages of crossover designs and of accounting for gene-treatment interaction in the analysis. We hope our results will help improve future pharmacogenetic studies.

DISCLAIMER

As Editor-in-Chief of *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, France Mentré was not involved in the review or decision process for this paper.



ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Professor François Gueyffier, principal investigator of IDEAL study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no competing interests for this work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

C.C. and J.B. wrote the manuscript. C.C., F.M., and J.B. designed the research. C.C. performed the research. C.C. analyzed the data.

ORCID

Camille Couffignal <https://orcid.org/0000-0002-5006-6249>

France Mentré <https://orcid.org/0000-0002-7045-1275>

Julie Bertrand <https://orcid.org/0000-0002-6568-1041>

REFERENCES

- Ross S, Anand SS, Joseph P, Paré G. Promises and challenges of pharmacogenetics: an overview of study design, methodological and statistical issues. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012;1(1):1-13.
- Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372(9):793.
- Attia J, Ioannidis JPA, Thakkinstian A, et al. How to use an article about genetic association: B: are the results of the study valid? *JAMA*. 2009;301(2):191-197.
- Lesko LJ, Salerno RA, Spear BB, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development and regulatory decision making: report of the first FDA-PWG-PhRMA-DruSafe workshop. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(4):342-358.
- Katara P, Yadav A. Pharmacogenes (PGx-genes): current understanding and future directions. *Gene*. 2019;15(718):144050.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004;9(5):442-473.
- Kelly PJ, Stallard N, Whittaker JC. Statistical design and analysis of pharmacogenetic trials. *Stat Med*. 2005;24(10):1495-1508.
- Holmes MV, Shah T, Vickery C, Smeeth L, Hingorani AD, Casas JP. Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. *PLoS One*. 2009;4(12):e7960.
- Ventola CL. Role of pharmacogenomic biomarkers in predicting and improving drug response: part 1: the clinical significance of pharmacogenetic variants. *P T*. 2013;38(9):545-560.
- Sluiter RL, Janzing JGE, van der Wilt GJ, Kievit W, Teichert M. An economic model of the cost-utility of pre-emptive genetic testing to support pharmacotherapy in patients with major depression in primary care. *Pharmacogenomics J*. 2019;16:1.
- Radhakrishnan A, Kuppusamy G, Ponnusankar S, Shanmukhan NK. Pharmacogenomic phase transition from personalized medicine to patient-centric customized delivery. *Pharmacogenomics J*. 2019;10:1-18.
- Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009;23(11):1397-1404.
- Ioannidis JPA. To replicate or not to replicate: the case of pharmacogenetic studies: have pharmacogenomics failed, or do they just need larger-scale evidence and more replication? *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(4):413-418.
- Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. The importance of patient-specific factors for hepatic drug response and toxicity. *Int J Molec Sci*. 2016;17(10):1714.
- Nelson MR, Johnson T, Warren L, et al. The genetics of drug efficacy: opportunities and challenges. *Nat Rev Genet*. 2016;17(4):197-206.
- Nandal S, Burt T. Integrating pharmacoproteomics into early-phase clinical development: state-of-the-art, challenges, and recommendations. *Int J Molec Sci*. 2017;18(2):448.
- Curtin F, Altman DG, Elbourne D. Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. I: continuous outcomes. *Stat Med*. 2002;21(15):2131-2144.
- Senn SS. *Cross-over Trials in Clinical Research*, 2nd edn. Chichester, Eng.; New York: Wiley-Blackwell; 2002:364 p.
- Senn S. Cross-over trials in statistics in medicine: the first '25' years. *Stat Med*. 2006;25(20):3430-3442.
- Bertrand J, Balding DJ. Multiple single nucleotide polymorphism analysis using penalized regression in nonlinear mixed-effect pharmacokinetic models. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(3):167-174.
- Bejan-Angoulvant T, Bague J-P, Erpeldinger S, et al. The IDEAL study: towards personalized drug treatment of hypertension. *Therapie*. 2012;67(3):195-204.
- Sawilowsky SS. New effect size rules of thumb. *J Mod App Stat Meth*. 2009;8(2):597-599.
- de Winter BCM, van Gelder T, Sombogaard F, Shaw LM, van Hest RM, Mathot RAA. Pharmacokinetic role of protein binding of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite in renal transplant recipients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2009;36(6):541-564.
- Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D, R Core Team. nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models [Internet]; 2020. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=nlme>.
- Cardon LR, Idury RM, Harris TJ, Witte JS, Elston RC. Testing drug response in the presence of genetic information: sampling issues for clinical trials. *Pharmacogenetics*. 2000;10(6):503-510.
- Puangpetch A, Srisawadi P, Unaharassamee W, et al. Association between polymorphisms of LEP, LEPR, DRD2, HTR2A and HTR2C genes and risperidone- or clozapine-induced hyperglycemia. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2019;12:155-166.
- Alfaro CL, Lam YW, Simpson J, Ereshefsky L. CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: intraindividual variability and plasma concentration correlations. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(1):58-66.
- González-Vacarezza N, Abad-Santos F, Carcas-Sansuan A, et al. Use of pharmacogenetics in bioequivalence studies to reduce sample size: an example with mirtazapine and CYP2D6. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(5):452-455.
- Cabaleiro T, Ochoa D, Román M, et al. Polymorphisms in CYP2D6 have a greater effect on variability of risperidone pharmacokinetics than gender. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(2):124-128.
- Reichert CF, Maire M, Gabel V, et al. Insights into behavioral vulnerability to differential sleep pressure and circadian phase from a functional ADA polymorphism. *J Biol Rhythms*. 2014;29(2):119-130.
- Lopez-Minguez J, Saxena R, Bandín C, Scheer FA, Garaulet M. Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: a randomized, cross-over study. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1133-1140.

32. Park J-Y, Shon J-H, Kim K-A, et al. Combined effects of itraconazole and CYP2D6*10 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of haloperidol in healthy subjects. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(2):135-142.
33. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science.* 2014;346(6205):56-61.
34. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1621-1631.

How to cite this article: Couffignal C, Mentré F, Bertrand J. Impact of study design and statistical model in pharmacogenetic studies with gene-treatment interaction. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2021;10:340–349. <https://doi.org/10.1002/psp4.12624>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

Supplemental Materials

Figures

Figure S1: Estimation errors for the parameter μ according to (A) the fitted model M_T only treatment effect; (B) the fitted model M_{TG} only treatment and gene effects; and (C) the fitted model M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{Xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .

Figure S2: Estimation errors for the parameter β_T according to (A) the fitted model M_T only treatment effect; (B) the fitted model M_{TG} only treatment and gene effects; and (C) the fitted model M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{Xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .

Figure S3: Estimation errors for the parameter β_G according to (A) the fitted model M_{TG} only treatment and gene effects; and (B) the fitted model M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{Xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .

Figure S4: Estimation errors for the parameter β_I according to the fitted model M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{Xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .

Figure S5 Type-I-error (when $\beta_T = 0$) and power (when $\beta_T = -5$ or $+5$) to detect a treatment effect β_T according to the three fitted models (M_T only treatment effect, M_{TG} only treatment and gene effects, and M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects) for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{Xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .

Figure S6 Type-I-error (when $\beta_G = 0$, circle symbols) and power (when $\beta_G = -5$, square symbols or -10 , triangle symbols) to detect a gene effect β_G according to the two fitted models (M_{TG} treatment and gene effects, and M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects) for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100

or 200 for Dxo (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for Dp.

Figure S7 Type-I-error (when $\beta_i = 0$, empty symbols) and power (when $\beta_i = -5$, cross symbols or -10 , full symbols) to detect a gene-treatment interaction effect β_i according to the fitted model M_{TGI} (treatment, gene and gene-treatment interaction effects) for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for Dxo (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for Dp.

Tables

Table S1: Treatment attribution rules ($T=1$ if the patient should receive the test treatment and $T=0$ if the patient should receive the reference treatment) based on the value of the treatment effect β_T , the gene effect β_G , the gene-treatment interaction effect β_i and G the patient genetic status ($G=0$ for wild homozygote or heterozygote and $G=1$ for mutant homozygote).

Table S2: Treatment attribution error (in %) per genetic group and in total according to the three fitted model (M_T only treatment effect, M_{TG} only treatment and gene effects, and M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects). Results are displayed as a function of the frequency of mutant homozygote F , the design (crossover Dxo and parallel Dp), the number of subjects N and the ratio of variability R_G (not applicable for Dp). Results are presented for the scenario with treatment effect $\beta_T=5$, gene effect $\beta_G=0$ and gene-treatment interaction effect $\beta_i=-10$ i.e. $G = 0$ patient wild homozygote or heterozygote should receive the test treatment ($T=1$) and $G = 1$ patient mutant homozygote the reference treatment ($T=0$). In bold the attribution error superior to 30%.

Figure S1: Estimation errors for the parameter μ according to (A) the fitted model M_T only treatment effect; (B) the fitted model M_{TG} only treatment and gene effects; and (C) the fitted model M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .

(A)



(B)



(C)



Figure S2: Estimation errors for the parameter β_T according to (A) the fitted model M_T only treatment effect; (B) the fitted model M_{TG} only treatment and gene effects; and (C) the fitted model M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{Xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .

(A)



(B)

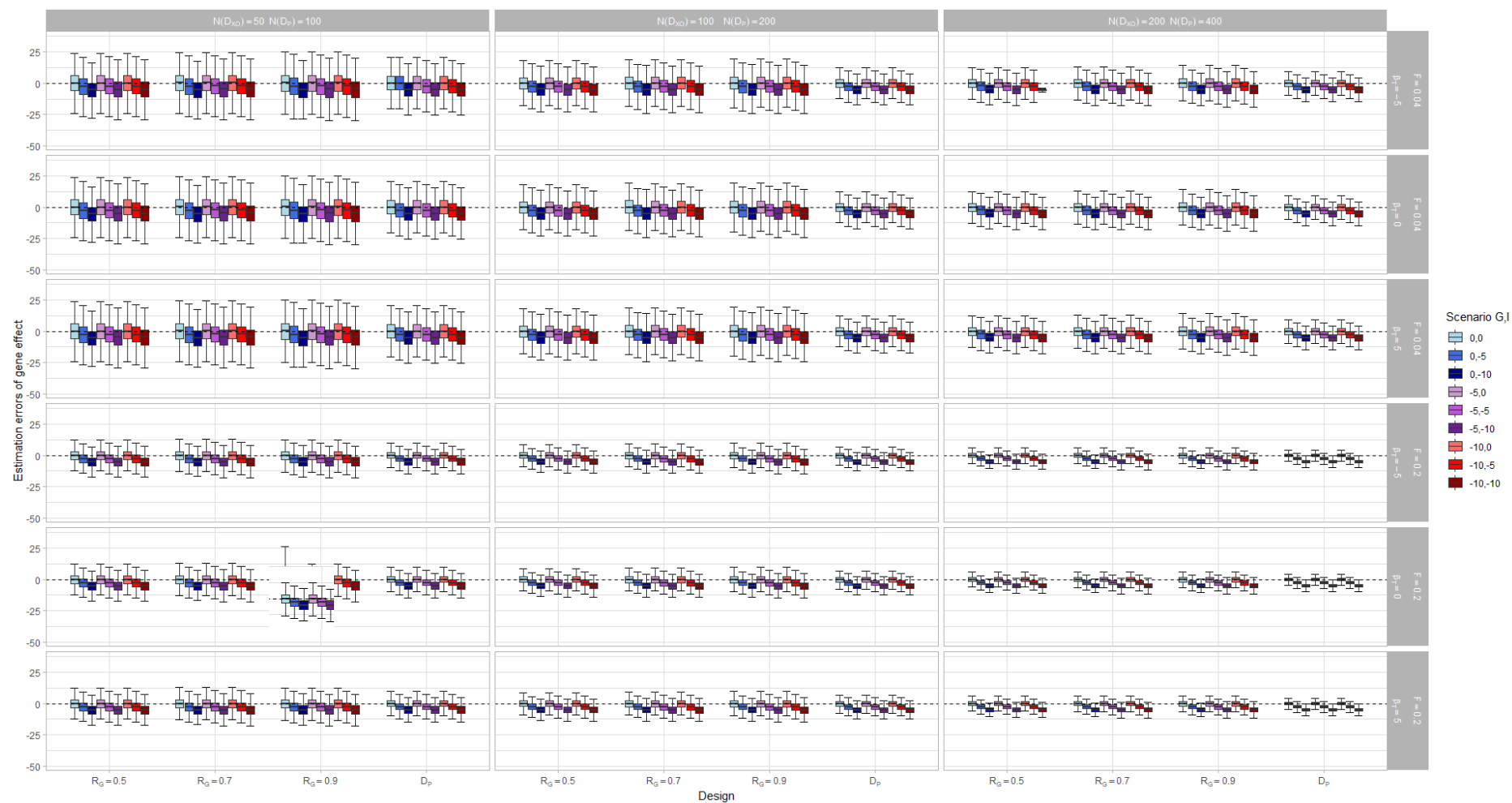


(C)



Figure S3: Estimation errors for the parameter β_G according to (A) the fitted model M_{TG} only treatment and gene effects; and (B) the fitted model M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{Xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .

(A)



(B)

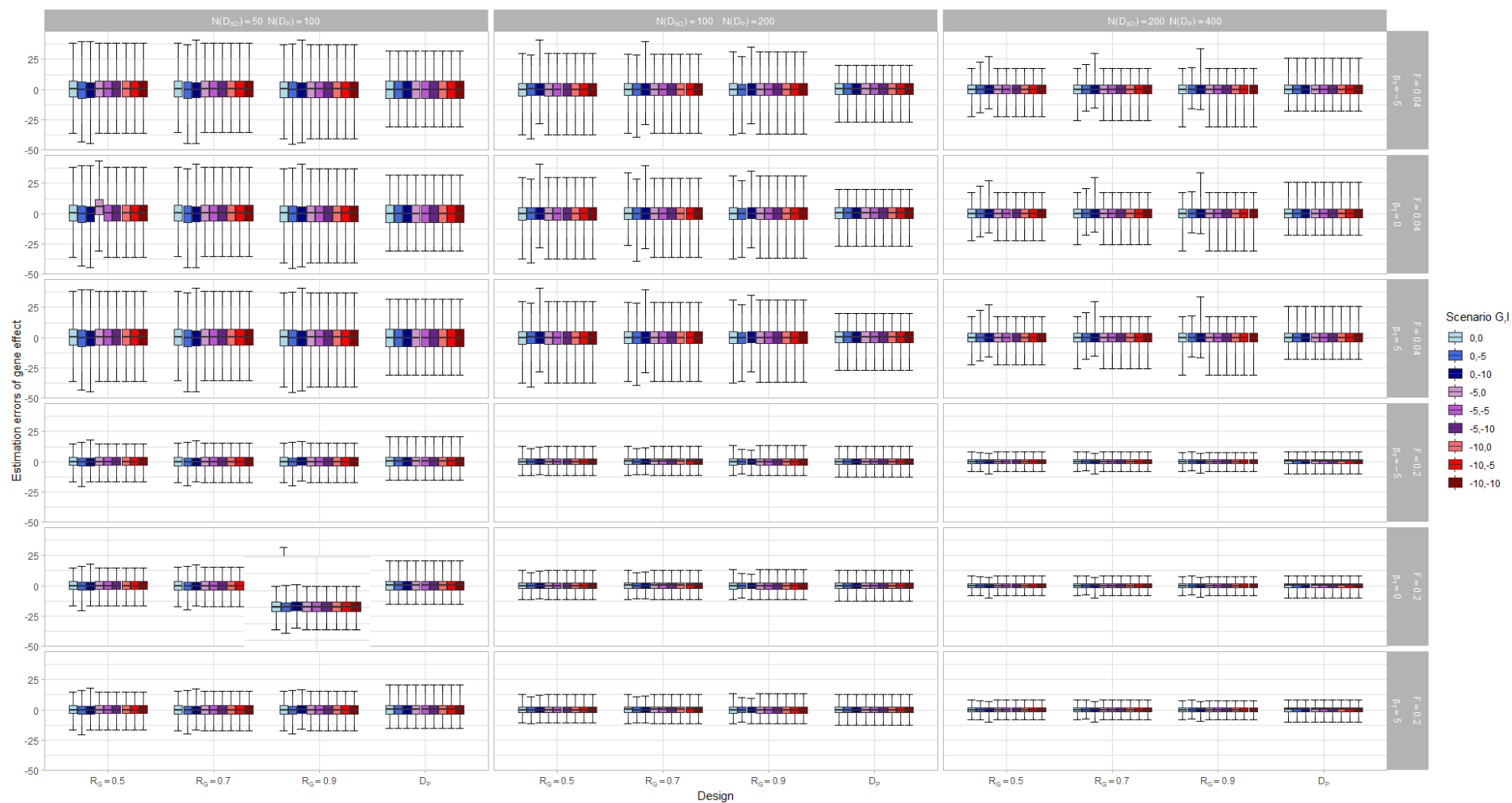


Figure S4: Estimation errors for the parameter β_i according to the fitted model M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .

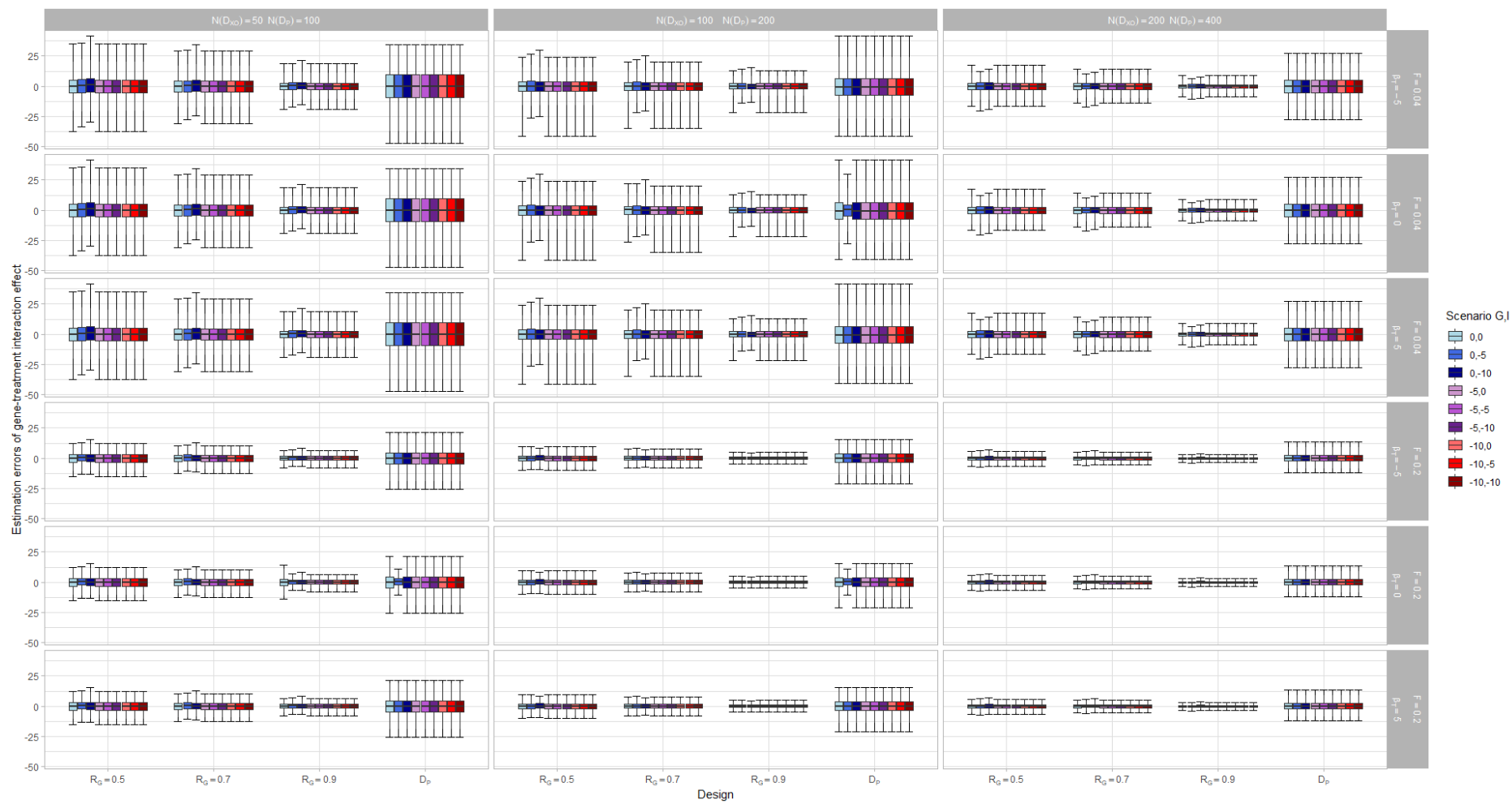


Figure S5 Type-I-error (when $\beta_T = 0$) and power (when $\beta_T = -5$ or $+5$) to detect a treatment effect β_T according to the three fitted models (M_T only treatment effect, M_{TG} only treatment and a gene effects, and M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects) for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{Xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .

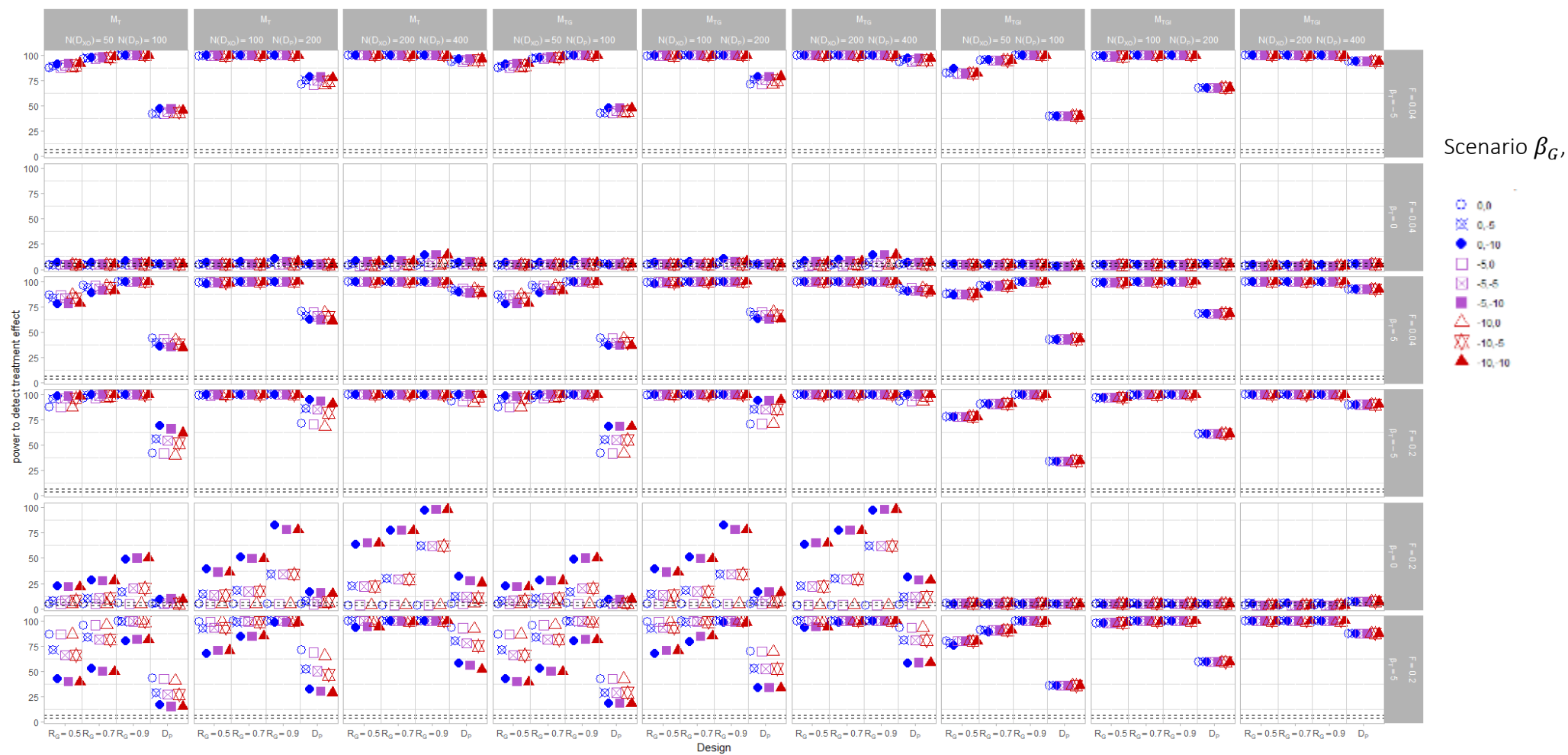


Figure S6 Type-I-error (when $\beta_G = 0$, circle symbols) and power (when $\beta_G = -5$, square symbols or -10 , triangle symbols) to detect a gene effect β_G according to the two fitted models (M_{TG} treatment and gene effects, and M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects) for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{Xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .

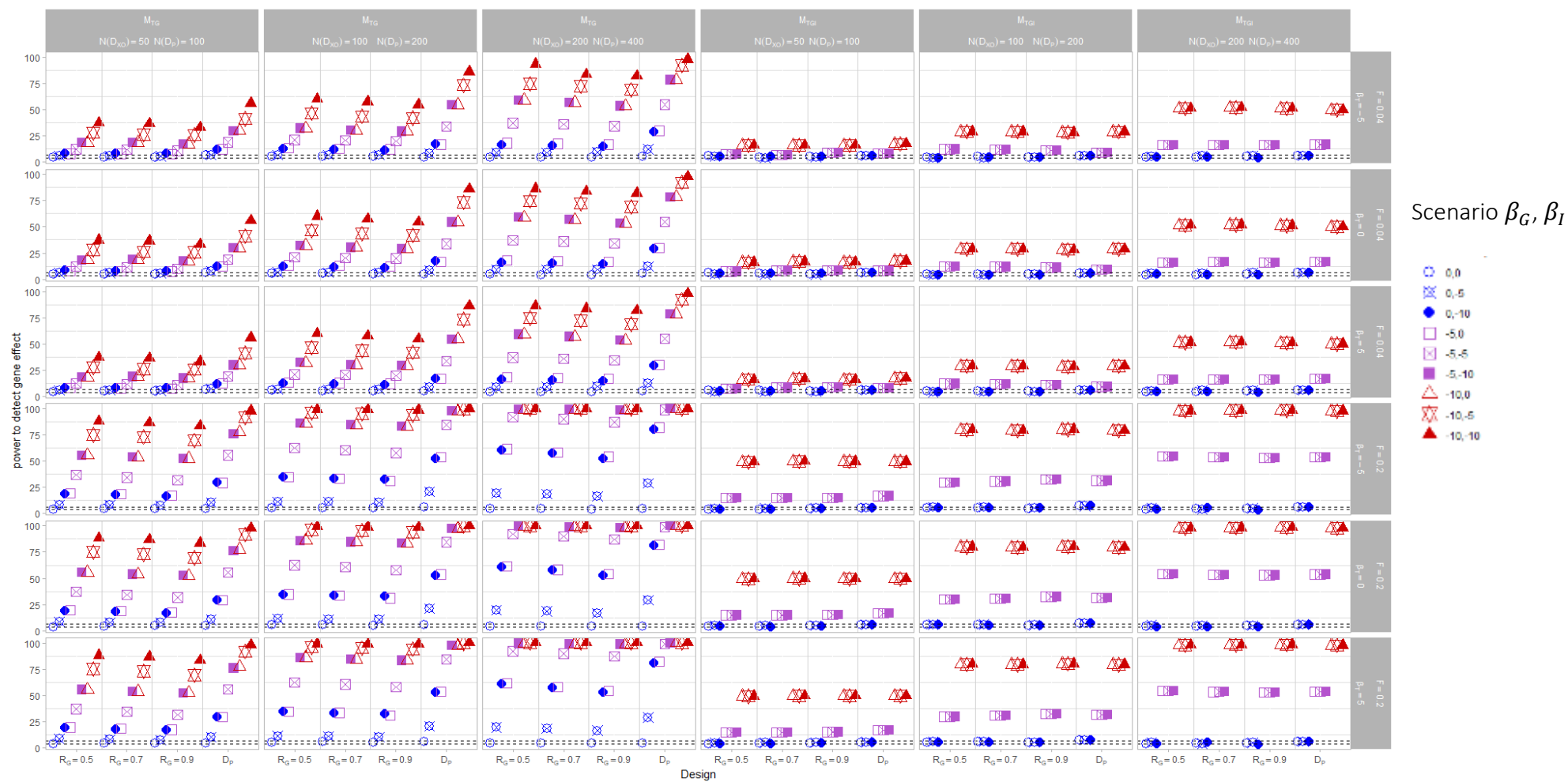
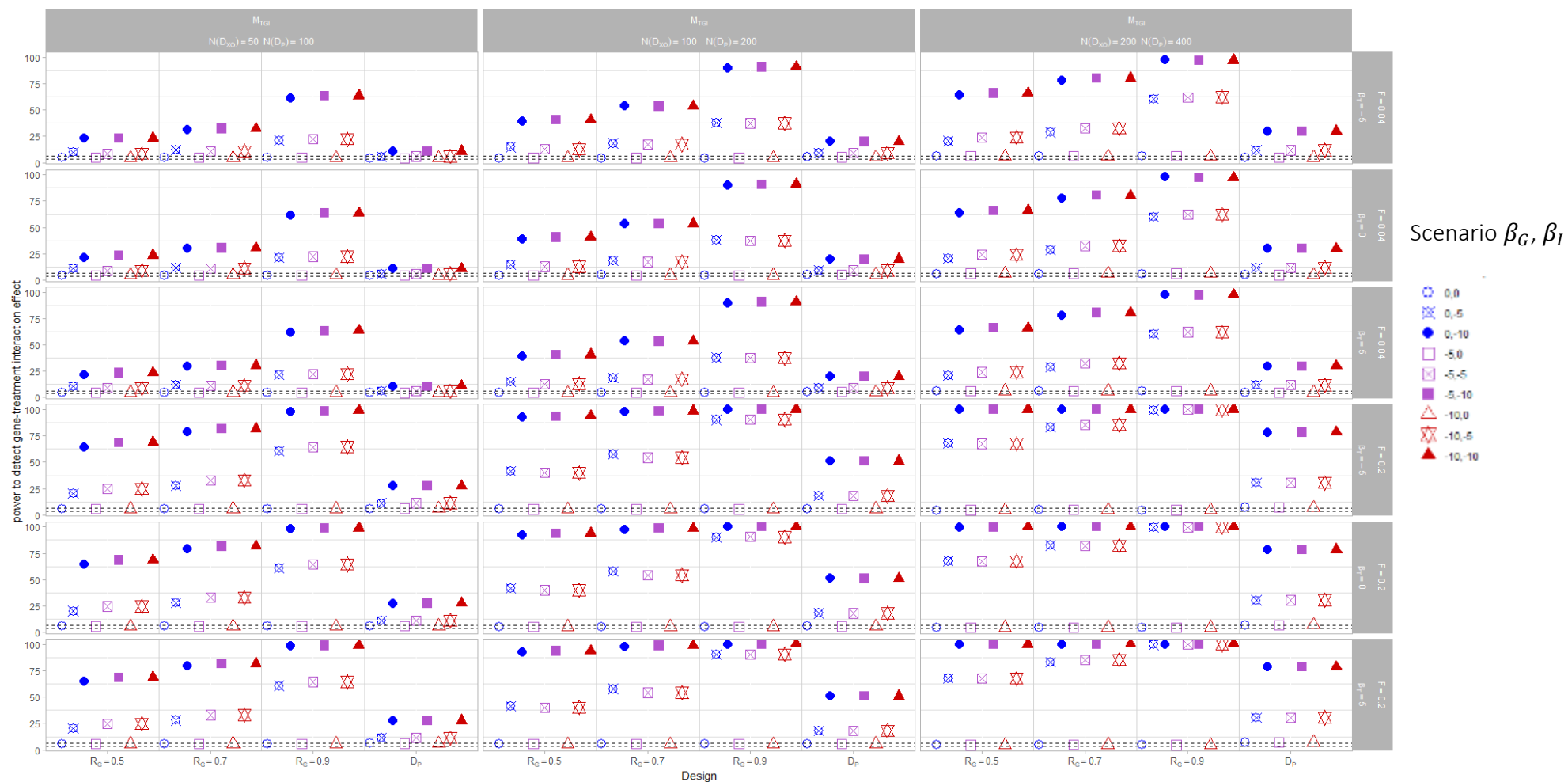


Figure S7 Type-I-error (when $\beta_1 = 0$, empty symbols) and power (when $\beta_1 = -5$, cross symbols or -10 , full symbols) to detect a gene-treatment interaction effect β_1 according to the fitted model M_{TGI} (treatment, gene and gene-treatment interaction effects) for all 648 scenarios where the frequency of mutant homozygotes $F = 0.2$ or 0.04 and the number of subjects $N = 50$ or 100 or 200 for D_{xo} (with the three ratio of variability $R_G = 0.5$ or 0.7 or 0.9) and $N = 100$ or 200 or 400 for D_p .



β_T	β_G	β_I	$G = 0$	$G = 1$	
-5	0	0	T = 0	T = 0	
		-5	T = 0	T = 0	
		-10	T = 0	T = 0	
	-5	-5	0	T = 0	T = 0
			-5	T = 0	T = 0
			-10	T = 0	T = 0
	-10	-10	0	T = 0	T = 0
			-5	T = 0	T = 0
			-10	T = 0	T = 0
0	0	0	T = 1 or T = 0	T = 1 or T = 0	
		-5	T = 1 or T = 0	T = 0	
		-10	T = 1 or T = 0	T = 0	
	-5	-5	0	T = 1 or T = 0	T = 1 or T = 0
			-5	T = 1 or T = 0	T = 0
			-10	T = 1 or T = 0	T = 0
	-10	-10	0	T = 1 or T = 0	T = 1 or T = 0
			-5	T = 1 or T = 0	T = 0
			-10	T = 1 or T = 0	T = 0
5	0	0	T = 1	T = 1	
		-5	T = 1	T = 1 or T = 0	
		-10	T = 1	T = 0	
	-5	-5	0	T = 1	T = 1
			-5	T = 1	T = 1 or T = 0
			-10	T = 1	T = 0
	-10	-10	0	T = 1	T = 1
			-5	T = 1	T = 1 or T = 0
			-10	T = 1	T = 0

Table S1: Treatment attribution rules ($T=1$ if the patient should receive the test treatment and $T=0$ if the patient should receive the reference treatment) based on the value of the treatment effect β_T , the gene effect β_G , the gene-treatment interaction effect β_I and G the patient genetic status ($G=0$ for wild homozygote or heterozygote and $G=1$ for mutant homozygote).

F	Design	N	R_G	Model	Treatment attribution error (%)		
					$G = 0$	$G = 1$	Total
0.2	D_{XO}	100	0.5	M_T	24	14	38
				M_{TG}	24	14	38
				M_{TGI}	3	1	4
			0.7	M_T	12	17	29
				M_{TG}	12	17	29
				M_{TGI}	0	1	1
	0.9	M_T	1	20	21		
		M_{TG}	1	20	21		
		M_{TGI}	0	0	0		
D_P	200	-	M_T	54	6	60	
			M_{TG}	53	7	60	
			M_{TGI}	33	4	37	
0.04	D_{XO}	100	0.5	M_T	2	19	21
				M_{TG}	1	20	21
				M_{TGI}	0	2	2
			0.7	M_T	1	20	20
				M_{TG}	1	20	20
				M_{TGI}	0	2	2
	0.9	M_T	0	20	20		
		M_{TG}	0	20	20		
		M_{TGI}	0	2	2		
D_P	200	-	M_T	30	12	43	
			M_{TG}	30	12	42	
			M_{TGI}	31	2	33	
0.2	D_{XO}	50	0.5	M_T	46	9	54
				M_{TG}	49	8	57
				M_{TGI}	18	4	22
			0.7	M_T	40	10	50
				M_{TG}	39	10	49
				M_{TGI}	9	3	11
	0.9	M_T	13	17	30		
		M_{TG}	15	16	31		
		M_{TGI}	1	1	1		
D_P	100	-	M_T	66	3	70	
			M_{TG}	65	4	69	
			M_{TGI}	51	4	55	

Table S2: Treatment attribution error (in %) per genetic group and in total according to the three fitted model (M_T only treatment effect, M_{TG} only treatment and gene effects, and M_{TGI} treatment, gene and gene-treatment interaction effects). Results are displayed as a function of the frequency of mutant homozygote F , the design (crossover D_{XO} and parallel D_P), the number of subjects N and the ratio of

variability R_G (not applicable for D_p). Results are presented for the scenario with treatment effect $\beta_T=5$, gene effect $\beta_G=0$ and gene-treatment interaction effect $\beta_I=-10$ i.e. $G = 0$ patient wild homozygote or heterozygote should receive the test treatment ($T=1$) and $G = 1$ patient mutant homozygote the reference treatment ($T=0$). In bold the attribution error superior to 30%.

Chapitre 5 : Discussion générale

Cette thèse se place dans le cadre général de l'identification des sources de la variabilité pharmacocinétique-pharmacodynamique afin de maximiser la réponse pharmacologique d'un médicament. Le développement d'un médicament est un continuum de la phase I à la phase IV, avec des avancées galéniques ou des indications thérapeutiques nouvelles. L'évaluation d'un médicament est également constante dans le cadre d'études non industrielles, d'essais cliniques ou d'études pharmaco-épidémiologiques, autour de différentes stratégies d'administration ou pour l'identification des facteurs prédictifs ou pronostiques de la réponse des populations cibles.

Dans cette discussion, nous revenons sur trois outils méthodologiques pour mieux caractériser cette variabilité de la réponse pharmacologique : évaluation par analyse par landmark pour prendre en compte une exposition dépendante du temps ; la pharmacométrie (modélisation non linéaire à effets mixte) pour quantifier la variabilité inter-individuelle et le plan expérimental XO pour détecter une interaction gène-traitement.

1 Variabilité et exposition dépendante du temps

Nous avons réalisé une analyse par landmark pour capturer l'impact de l'exposition post-opératoire aux β -bloquants, variable d'exposition dépendante du temps, sur la FA dans le contexte d'une étude en vie réelle (cohorte française multicentrique) chez des patients ayant un traitement chronique par β -bloquant et bénéficiant d'une chirurgie cardiaque.

L'analyse par landmark est un outil utile pour analyser la survenue d'un événement d'intérêt en présence de variables explicatives dépendantes du temps. L'analyse par landmark est souvent réalisée dans le contexte d'analyse de sensibilité a posteriori sur des bases de données ou des essais cliniques conduits pour d'autres objectifs. Par exemple, Idzerda et al. (2019) appliquent cette méthode pour évaluer l'association entre la réduction du cholestérol et le déclin de la fonction rénale, en choisissant un temps landmark unique « observation de la réponse pharmacologique ». Un modèle logistique pour modéliser la probabilité de décès à deux points landmark différents est également proposé par Watkins et al. (2017). L'analyse par landmark leur permet d'évaluer une combinaison de prise en charge en se limitant à la population des patients encore en vie à la fin du suivi et ainsi estimer de manière non biaisée la mortalité. Les temps landmark, définis a priori, sont souvent basés sur des données de la littérature ou correspondent à des temps de suivi du protocole de l'étude. Ils peuvent également être équivalents à la catégorisation d'une variable, ainsi dans l'étude de Paige et al. (2018),

sur les maladies cardio-vasculaires, les temps de landmark sont définis pour des catégories d'âge : à chaque temps landmark (dénommé âge landmark) un modèle linéaire à effet mixte multivarié est utilisé pour estimer des risques prédictifs d'une maladie. Les coefficients estimés à chaque âge landmark sont ensuite utilisés dans un modèle de Cox.

D'autres approches statistiques peuvent être utilisées pour la prise en compte des variables explicatives dépendantes du temps ; le modèle de Cox avec covariables dépendantes du temps (Morgan 2019) ou, le modèle multi-états ou le modèle conjoint (Kim et al. 2021).

Le modèle de Cox avec covariables dépendantes du temps permet la prise en compte d'une variable dont la valeur change au cours du suivi (Desquilbet and Meyer 2005). La totalité de la période de suivi est exploitée en supposant un risque proportionnel au cours du temps. Ce modèle a l'avantage de ne pas requérir le choix de temps landmark mais impose de s'intéresser à la totalité de la période de suivi. Il est aussi intéressant lorsque le changement d'état d'une variable dépendante du temps est rare et ne concernera pas la totalité de la population suivie.

La définition de risques compétitifs est une autre définition pour gérer la temporalité évaluée par un modèle multi-états. Décrit pour la première fois en 1978 (Aalen and Johansen 1978), le modèle multi-états traite les variables dépendantes du temps comme des états cliniques distincts. Il est par exemple utilisé pour la survenue d'une infection en réanimation (van Houwelingen and Putter 2008). Trois états sont définis : vivant sans infection (état 0), vivant avec infection (état 1) et mort (état 2). Tous les patients sont à l'état 0 au début du suivi. Les patients passent de l'état 0 à l'état 1 s'ils sont infectés. Lorsque les patients infectés à l'état 1 meurent, leur statut passe de l'état 1 à l'état 2. Si les patients non infectés meurent, leur statut passe de l'état 0 à l'état 2. Le modèle multi-états estime un coefficient de transition entre chaque état, en dérive des probabilités de transition entre états et prédit un risque dans le temps pour des données de survie avec risques compétitifs. Les modèles multi-états sont flexibles et puissants pour traiter les variables dépendantes du temps, qui peuvent être représentées comme un état clinique distinct. S'il y a plusieurs états dans le modèle, il peut être difficile d'ajuster tous les modèles possibles et de résumer les effets des covariables. Le modèle multi-états est un unique modèle pour tous les états possiblement observables au cours du suivi d'un patient. Une telle modélisation peut être très utile pour une compréhension biologique du processus sous-jacent (van Houwelingen and Putter 2008). Nous n'avons pas utilisé un modèle multi-états pour analyser l'impact de l'exposition post-opératoire aux β -bloquants sur la survenue des FA. Le processus physiologique de la survenue de la FA est complexe et multifactoriel. De plus le changement d'état exposé / non exposé aux β -bloquants n'est pas un processus physiologique mais un choix relevant de l'action humaine.

Plus complexe, proposé à la fin des années 90, le modèle conjoint analyse les données longitudinales par un modèle à effets mixtes et les données de survie par un modèle paramétrique. Les deux modèles sont reliés par une fonction des effets aléatoires (Tsiatis and Davidian 2004). L'analyse par landmark est une approche qui, essentiellement, obtient la distribution empirique des temps d'événements futurs pour un échantillon similaire à celui attendu au temps landmark suivant. Les deux approches modèles joints et analyse par landmark sont comparées dans l'étude de Suresh et al. (2017). Les auteurs soulignent la simplicité d'utilisation de l'analyse par landmark pour des modèles simples mais concluent que l'inclusion de risques et d'interactions non-proportionnels rendent nécessaire l'utilisation des modèles joints. Dans notre étude, nous cherchons à capturer l'impact de la réintroduction des β -bloquants sur le premier épisode de FA sans se préoccuper de la récurrence de ces épisodes (un tiers des patients ont une récurrence après leur premier épisode). Un modèle joint pourrait être proposé dans la perspective d'évaluer l'impact de la réintroduction des β -bloquants sur le nombre d'événements FA après chirurgie cardiaque.

L'analyse par landmark avec plusieurs points landmark ne doit pas se cantonner à une application aux données de survie. Elle est très utile aussi dans l'analyse des études cliniques développées dans le cadre de populations spécifiques pour un événement binaire analysé par un modèle logistique et dans le cadre du suivi pharmaco-épidémiologique d'un médicament. L'analyse par landmark ne nécessite pas la compréhension du modèle biologique (humain, animal ou microbiologique) sous-jacent à la variable dépendante du temps, les points landmark se définissant par rapport à la littérature. Elle permet une modélisation directe de l'événement d'intérêt prenant en compte les valeurs de ou des covariables dépendantes du temps qu'à chaque temps landmark. Enfin cette méthode est simple d'application pour estimer une association entre un événement et une variable explicative binaire dépendante du temps dont le changement de valeur (0 -> 1) est irréversible.

L'analyse par landmark est développée dans le chapitre 2 pour évaluer les recommandations nationales et internationales (Crystal et al. 2004) sur les données d'étude de pharmaco-épidémiologie : une cohorte de patients exposés à un traitement chronique par β -bloquants subissant une chirurgie cardiaque. En effet, la temporalité de la réintroduction des β -bloquants après une chirurgie cardiaque pose question. L'impact de la temporalité de la réintroduction des β -bloquants après chirurgie au regard de l'événement FA n'est pas suffisamment soutenu par la littérature pour assurer l'application en pratique clinique des recommandations. La méta-analyse d'essais cliniques de Khan et al. (Khan et al. 2013) montre une réduction de 50% du risque de FA postopératoire avec un traitement prophylactique par β -bloquants. Mais les auteurs précisent aussi la présence d'une tachycardie de rebond si le traitement β -bloquant n'est pas repris assez tôt dans la période postopératoire. Notre

étude conclut à l'impact d'une réintroduction des β -bloquants sur le risque de l'événement FA au temps landmark 72h sans mettre en évidence d'association sur les temps plus précoces (24h et 48h). Ainsi, nos résultats n'ont que partiellement confirmé ceux publiés par l'équipe de Mathew (Mathew et al. 2004; Kertai et al. 2015) démontrant dans deux études observationnelles une association statistiquement significative entre la réintroduction des β -bloquants et la survenue postopératoire d'une FA. L'explication la plus plausible est le traitement de la temporalité. L'absence d'association statistique entre la réintroduction des β -bloquants et la survenue postopératoire d'une FA à des temps landmark plus précoces 24h et 48h pourrait être due à un management clinique inefficace de la réintroduction des β -bloquants responsable d'une réponse pharmacologique retardée visible uniquement à partir de 72h.

Zhao et al (2010) observent aussi une discordance de résultats entre deux approches statistiques n'ayant pas le même traitement pour la variable d'exposition dépendante du temps dans une méta-analyse évaluant le bénéfice sur la survie globale d'une réopération dans le suivi des récurrences de glioblastome. Les auteurs comparent la méthode de Kaplan-Meier et une analyse par landmark sur trois études. Les résultats sont discordants avec un délai jusqu'au risque de décès surestimé lorsque la dépendance au temps de la variable explicative n'est pas prise en compte.

Une piste pour améliorer le management clinique de la réintroduction des β -bloquants en post-opératoire après une chirurgie cardiaque serait l'utilisation de β -bloquants de courte durée d'action. Deux β -bloquants ayant une courte durée d'action, esmolol et landiolol, s'avèrent utiles dans la gestion de cette réintroduction des β -bloquants oraux de par leur administration rapide dans les 48 premiers heures en dose unique IV après réalisation de la chirurgie (Sakamoto et al. 2014; Li et al. 2015; Tamura et al. 2017). Basé sur les conclusions du travail présenté au chapitre 2, observation d'une réintroduction tardive des β -bloquants et de l'impact de cette réintroduction uniquement à partir de 72h, le projet de recherche clinique OPTI-BBLOCK, essai thérapeutique randomisé landiolol contre placebo, a été rédigé. Il s'attachera à optimiser la réintroduction des β -bloquants sur la survenue d'une FA après chirurgie cardiaque par l'ajout d'un « pont IV de landiolol » suivi de la réintroduction orale concomitante du β -bloquant chronique entre 24h et 72h. Ce projet est en cours de soumission à des appels d'offre ministériels.

2 Variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique

Le lithium, traitement de référence dans les troubles bipolaires depuis plusieurs décennies (Bellivier et al. 2011), a été remis en cause avec la promotion d'alternatives thérapeutiques ayant une action plus

rapide sur l'épisode maniaque (Tondo et al. 2019; Rhee et al. 2020). Néanmoins récemment plusieurs éditoriaux (Malhi et al. 2020; Malhi et al. 2020; Bellivier et al. 2021) ont souhaité renforcer l'intérêt du lithium. Malhi et al. ont réaffirmé que le lithium est le seul médicament permettant une réponse prophylactique sur la survenue des événements cliniques du trouble bipolaire, les autres traitements normothymiques sont utilisables en curatif uniquement lorsque que les événements sont observés. Malhi et al. reviennent également sur l'observation d'insuffisance rénale sévère chez les patients recevant du lithium depuis plusieurs années. Les auteurs Rej et al. (2015) ont estimé la prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez des patients bipolaires âgés recevant un traitement au lithium entre 42 et 50 %, ce qui ne diffère pas du taux de 38 % observé dans la population témoin non psychiatrique non utilisatrice de lithium. Le faible risque de dysfonctionnement rénal grave doit être mis en balance avec les risques du trouble de l'humeur et ceux des autres stabilisateurs de l'humeur avec une surveillance régulière de la fonction rénale. Les auteurs Bellivier et al. ont rebondi sur cet éditorial et ajouté que si seulement 30% des patients sont de très bons répondeurs au lithium, c'est une molécule à faible coût, d'une efficacité unique et qu'il constitue un candidat de choix pour développer une médecine de précision chez les patients souffrant de troubles bipolaires. Le lithium reste donc à ce jour le seul véritable stabilisateur de l'humeur (Malhi et al. 2017).

L'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency 2016) a émis en 2016 des recommandations à propos de l'investigation clinique des médicaments pour le traitement et la prévention des troubles bipolaires. Premièrement, il faut explorer la temporalité et la validité d'un traitement précoce et y adosser des mesures pertinentes et deuxièmement il manque des informations robustes pour définir des groupes homogènes de patients classés selon les dimensions spécifiques de leur trouble bipolaire. Notre travail sur la pharmacocinétique du lithium vient consolider la recherche sur la variabilité de la réponse prophylactique des patients souffrant de troubles bipolaires en particulier sur la variabilité pharmacocinétique inter et intra-individuelle. Il répond également à l'absence d'étude pharmacocinétique contributive pour le lithium LP 400mg en une dose journalière.

Présenté au chapitre 3, notre modèle pharmacocinétique du lithium LP dans les compartiments sérique, érythrocytaire et urinaire apporte une information robuste sur les paramètres pharmacocinétiques du lithium et leur variabilité. Ce modèle a été construit en s'appuyant sur une modélisation par approche de population utilisant un modèle non-linéaire à effets mixtes. Cette approche statistique a l'intérêt de pouvoir être utilisée avec des données éparses et des protocoles non homogènes, ce qui en fait un outil utilisable tout au long du développement d'un médicament.

Une limite de notre modèle est qu'il n'intègre pas de manière mécanistique la variabilité circadienne du lithium. Pour des raisons techniques, l'administration du lithium a été déplacée dans notre étude pilote du soir au matin. Habituellement, les patients bipolaires prennent leur traitement le soir pour limiter les effets indésirables bénins comme les troubles digestifs ou les céphalées. Notre modèle construit sur des concentrations après une prise le matin prédit des concentrations de lithium à 12 heures significativement plus basses que les concentrations observées à 12 heures après une prise le soir. L'estimation de la clairance rénale du lithium est plus élevée dans notre étude par rapport aux valeurs de la littérature. Comme détaillé dans le paragraphe 1.3.4, la clairance rénale du lithium fluctue entre les périodes de nuit et de jour (Lauritsen et al. 1981, Murphy et al. 2011) avec des variations des concentrations sériques au cours du rythme circadien. Les auteurs Ljubicic et al. (2008) ont d'ailleurs conseillé de réduire de 25 % la dose quotidienne totale lors d'une réduction de posologie à une prise par jour en raison d'une clairance rénale plus faible la nuit. Pour d'autres médicaments, comme le midazolam (Tomalik-Scharte et al. 2014) ou la névirapine (Bienczak et al. 2017), un effet de la variation diurne a aussi été identifié mais avec un impact limité sur la réponse clinique. L'absorption de lithium pourrait aussi être modifiée par une prise le matin au lieu du soir, du fait de la variabilité inter-individuelle importante au niveau du tractus intestinal (Malhi and Tanious 2011). Dans notre étude, la biodisponibilité estimée est plus faible (0,62) et le taux d'absorption plus rapide ($k_a=2,22 \text{ h}^{-1}$) que les valeurs de la littérature. Sur ce dernier point cependant, Kervezee et al. (2016) ont mis en évidence des variations diurnes de la constance d'absorption de la lévofloxacine sans que la clairance et le volume de distribution ne soient affectés.

A partir de ce travail de modélisation des données pharmacocinétiques de 17 patients atteint de troubles bipolaires, nous avons défini les temps de prélèvements optimaux pour poursuivre l'exploration de la variabilité pharmacocinétique en lien avec les marqueurs de la réponse prophylactique comme l'échelle d'Alda (annexe I) au sein du projet PopKLi, programme hospitalier de recherche clinique (Ministère de la santé, 2014). Son objectif est l'identification de facteurs phénotypiques et génétiques de la variabilité pharmacocinétique en lien avec la réponse prophylactique. Cette réponse prophylactique sera évaluée par l'échelle d'Alda (annexe I) et le taux de rechute maniaque ou dépressive. Cette étude viendra répondre au constat d'absence d'étude pharmacocinétique-pharmacodynamique de l'efficacité prophylactique dans la littérature. La constitution d'une collection biologique nous permettra d'étudier les marqueurs génétiques préalablement identifiés dans la littérature comme impliqués dans la pharmacocinétique du lithium (Amare et al. 2020; Luo et al. 2021; Marie-Claire et al.2021), principalement des marqueurs du

transport cellulaire au niveau rénal et au niveau de la barrière hémato-encéphalique (Rybakowski 2013).

Récemment publiée l'étude de Stone et al. (2021) avait pour objectif, très large, de prédire la réponse au lithium à partir de données génomiques provenant du consortium ConLiGene utilisant une classification par machine learning. Les résultats ne sont pas informatifs, sans mise en évidence des variants prédictifs d'une réponse, concluant que la classification génomique de la réponse au lithium reste une tâche prometteuse mais ardue. Plus en amont, en 2018, Scott et al. (2018) concluaient également, dans leur revue de la littérature extensive sur les troubles bipolaires et le traitement au lithium, à la nécessité d'explorer les résultats des études cliniques de biomarqueurs ou de signatures complexes dans la pratique clinique pour développer des stratégies émergentes sur la prédiction de la réponse prophylactique du lithium. L'utilisation de modèle joint est une perspective applicable dans la continuité de l'exploration des marqueurs de la réponse prophylactique au lithium, en modélisant les données longitudinales de l'échelle d'Alda par un modèle à effets mixtes et en modélisant le risque de rechutes (épisode maniaque ou dépressif) par un modèle à risques proportionnels. Les études, publiées jusqu'à aujourd'hui, ont comme limites l'utilisation de données rétrospectives et avec un suivi incomplet ou inférieur aux deux ans de suivi recommandé pour l'utilisation de l'échelle ALDA. Conscient de ces limites, le récent projet européen R-LiNK, présenté par Scott et al. (2019), <http://www.r-link.eu.com>, financé par H2020, constitue une étude de cohorte prospective sur plus de 300 personnes souffrant de troubles bipolaires de type I avec un collecte de données extensives permettant l'examen de biomarqueurs multimodaux (omiques, de neuro-imagerie, du sommeil) sur une période de deux ans.

3 Interaction gène-traitement et médecine de précision

Rechercher un effet pharmacogénétique sur un ou plusieurs traitements ou posologies afin d'individualiser le choix du médicament ou ses modalités de prescription est toujours une question d'actualité (Kirchheiner et al. 2005; Ross et al. 2012; Lauschke and Ingelman-Sundberg 2016; Nelson et al. 2016).

Les études pharmacogénétiques s'attachent à identifier des marqueurs génétiques (majoritairement représentés par une entité SNP) et à dépister la présence de l'allèle muté chez les patients. Un aspect important de la conception des études pharmacogénétiques, comme pour tout essai clinique, est d'avoir une puissance suffisante pour détecter une différence cliniquement significative entre les génotypes. Cependant la littérature met en exergue des manquements méthodologiques et

statistiques dans les études préalablement publiées (Holmes et al. 2009). En effet c'est particulièrement le cas pour les études pharmacogénétiques : ces études sont majoritairement réalisées a posteriori, l'objectif pharmacogénétique étant rarement l'objectif principal de l'étude. Cardon et al. (2000) proposent de concevoir des essais de phase I / phase II avec une taille d'échantillon plus conséquente, durant lesquels des données génétiques exploratoires pourraient être recueillies pour utilisation dans une analyse pharmacogénétique. Cette approche est également recommandée par Nandal et al. (2017). Cela permettrait ensuite de réduire les exigences d'échantillonnage pour les essais de phase III, plus coûteux. Si un nombre limité de gènes candidats doit être testé, la présélection de l'échantillon en fonction du ou des génotypes pourrait garantir une représentation adéquate de l'allèle rare lors de la conduite de l'essai clinique. Plus tardivement durant la phase IV un criblage du génome pourrait être réalisé.

Dans notre travail méthodologique, nous montrons l'intérêt du plan expérimental XO pour capturer de manière adéquate l'interaction gène-traitement. Le plan expérimental XO s'avère plus puissant pour détecter un effet traitement en présence d'une interaction gène-traitement dans le cadre d'une maladie chronique pour un traitement avec un effet rapide et réversible. Dès 2000 Cardon *et al.* (Cardon et al. 2000) évalue, par simulation, l'impact d'un effet gène sur les résultats d'un essai clinique en matière d'amplitude, de fréquence allélique et de modalités d'action du gène (dominant, récessif, additif). Il montre que pour un variant avec une fréquence de 20%, ignorer l'effet gène entraînerait le rejet du médicament alors que d'ajuster sur l'effet gène permettrait de montrer un effet bénéfique dans le sous-groupe possédant ce variant. Les auteurs Puangpetch et al. (2019) relèvent également l'association entre la taille d'échantillon et le modèle génétique, la fréquence et la taille de l'effet.

Nos résultats, présentés au chapitre 4, montrent que l'amplitude de l'effet interaction gène-traitement affecte fortement la capacité à détecter l'effet traitement tandis que l'impact de l'amplitude de l'effet gène est limité, affectant uniquement la variabilité résiduelle. Plusieurs études ont montré l'intérêt d'ajuster sur les polymorphismes génétiques pour évaluer la réponse thérapeutique. Par exemple, Alfaro et al. (2000) observent une augmentation de la puissance de détection d'une différence entre traitements, lorsqu'ils prennent en compte le polymorphisme CYP2D6 dans un plan expérimental XO, due à une variabilité intra-individuelle plus faible entre les génotypes. De manière similaire, González-Vacarezza et al. (2013) et Cabaleiro et al. (2015) montrent comment la sélection des patients selon l'activité métabolique du CYP2D6 pouvait diminuer la taille de l'échantillon des études de bioéquivalence grâce à une diminution similaire de la variabilité intra-individuelle. Nous observons dans notre étude lors d'une interaction gène-traitement négative avec un effet traitement positive

que ce dernier devient masqué, sauf si le terme d'interaction est ajouté au modèle identifié, également rapporté par les études de Alfaro et al. (2000) et Lesko et al. (2003).

Une bonne estimation de la taille de l'effet du traitement n'est qu'un moyen d'arriver à une bonne attribution du traitement d'après Ross et al. (2012) et Nandal and Burt (2017). Notre étude confirme que négliger l'effet interaction gène-traitement a un impact réel sur l'attribution du traitement pour tous les génotypes. Par conséquent, dans des cas spécifiques, la quantification de l'interaction gène-traitement serait essentielle pour attribuer la meilleure option thérapeutique (traitement ou régimes), ce qui est également illustré par Lauschke and Ingelman-Sundberg (2016). La taille de l'effet gène a peu d'impact sur l'attribution du traitement par rapport à la taille de l'effet interaction gène-traitement. En effet, ce dernier ne s'applique que lors de l'administration du nouveau traitement, tandis que la taille de l'effet gène s'applique quel que soit le traitement donné (référence ou nouveau). Pour notre plan de simulations, dans le contexte de deux traitements ciblant les symptômes d'une maladie chronique, nous ne considérons ni effet carryover ni effet séquence. Ce n'est pas complètement irréaliste, en effet, Reichert et al. (Reichert et al. 2014) identifient une interaction entre la pression du sommeil et le polymorphisme ADA sur la somnolence en utilisant un plan expérimental XO sans effet carryover ou séquence. De même, Lopez-Minquez et al. (2018) identifient une interaction entre le taux de mélatonine physiologique et le polymorphisme MTNR1B sur la tolérance au glucose également avec un plan expérimental XO sans effet carryover ou séquence. Dans un contexte plus pharmacologique, Park et al. (2006) explorent les effets de l'itraconazole et du polymorphisme génétique CYP2D6*10 sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'halopéridol. Par ailleurs, dans ces études, l'ampleur des effets du traitement, du gène et de l'interaction variait de 10 % à 81 %, amplitude également simulée dans notre travail.

Une autre limite est que nous n'avons considéré que l'effet d'un polymorphisme récessif. Une perspective serait par exemple d'explorer deux polymorphismes ayant des effets opposés ou synergiques ou d'explorer un modèle de polymorphisme additif. De plus, les fourchettes de fréquences génotypiques simulées (4% et 20%) peuvent sembler trop élevées ou la taille de nos échantillons trop faible. A noter, Cardon et al. (2000) montrent dans leur étude de simulation qu'en présence d'un polymorphisme avantageux pour le traitement étudié, un essai pharmacogénomique nécessite une taille d'échantillon plus petite qu'un essai traditionnel (sans ajustement sur le polymorphisme). Enfin, nous avons simulé des effets gènes de 50% et 100% qui peuvent paraître particulièrement élevés. Mais, Katara et al. (2019) ont fait valoir que des polymorphismes pourraient aisément être responsables d'environ 30 à 40 % de la variabilité fonctionnelle globale et avoir un impact significatif sur les différences de réponse aux médicaments. Nous rappelons que les différents scénarios simulés

explorait également un effet gène nul et une amplitude identique pour l'interaction gène-traitement. Enfin dans le cadre d'interactions médicamenteuses, un polymorphisme commun avec un effet intermédiaire à fort reste vraisemblable, alors qu'en génétique des pathologies multiples, l'hypothèse d'une combinaison de plusieurs polymorphismes communs ayant un effet faible, est aujourd'hui de plus en plus acceptée.

4 Conclusion

La personnalisation de la médecine est un enjeu majeur, notamment dans la prise en charge des maladies chroniques. Dans toutes les pathologies, les outils diagnostiques et thérapeutiques personnalisés ou de précision sont reconnus d'utilité pour adapter la prise de décision clinique à chaque patient en utilisant des informations sur les phénotypes et génotypes individuels (European Perspectives in Personalised Medicine 2011). Nous nous sommes intéressés dans cette thèse à différentes méthodologies ou outils statistiques pour identifier les sources de la variabilité de la réponse pharmacologique dans le contexte d'une médecine de précision pour la prise en charge d'une maladie chronique.

L'absence d'un taux de réponse suffisant chez tous les patients comme illustré par le lithium ou la difficulté de réintroduction d'un traitement chronique après un événement intercurrent comme illustré par les β -bloquants après chirurgie cardiaque entraînent un questionnement lors de la pratique clinique sur l'identification des facteurs phénotypiques et génétiques associés aux variabilités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

De la même manière, les études pharmacogénétiques cherchent à identifier des sources de variabilité dans la réponse pharmacologique. Leur succès repose évidemment sur les connaissances préalablement acquises. Mais le choix de l'approche statistique adéquate, adaptée aux données et/ou connaissances préalables reste primordial. Si nous souhaitons que l'information génétique soit largement incorporée dans les essais cliniques, il faut maintenir la réflexion lors de la conception des essais cliniques et études pharmaco-épidémiologiques explorant les biomarqueurs phénotypiques et génétiques.

À l'heure actuelle, la recherche en biologie translationnelle se doit de considérer davantage l'évaluation pharmacologique et clinique avec des approches statistiques adaptées, afin que les marqueurs génétiques identifiés puissent être introduits efficacement dans des contextes réels. En effet, les résultats de ces études sont encore trop peu à déboucher sur une application régulière dans la pratique clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aalen, O. O., & Johansen, S. (1978). An Empirical Transition Matrix for Non-Homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations. *Scandinavian Journal of Statistics*, 5(3), 141–150.
2. Alfaro, C. L., Lam, Y. W., Simpson, J., & Ereshefsky, L. (2000). CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: Intraindividual variability and plasma concentration correlations. *Journal of Clinical Pharmacology*, 40(1), 58–66.
3. Amare, A. T., Schubert, K. O., Hou, L., Clark, S. R., Papiol, S., Cearns, M., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Tekola-Ayele, F., Hsu, Y.-H., Shekhtman, T., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Ardaur, R., Arias, B., Aubry, J.-M., Backlund, L., Bhattacharjee, A. K., ... Baune, B. T. (2020). Association of polygenic score for major depression with response to lithium in patients with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0689-5>
4. Amdisen, A. (1977). Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics of lithium. *Clinical Pharmacokinetics*, 2(2), 73–92.
5. Anderson, J. R., Cain, K. C., & Gelber, R. D. (1983). Analysis of survival by tumor response. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1(11), 710–719. <https://doi.org/10.1200/JCO.1983.1.11.710>
6. Arancibia, A., Corvalan, F., Mella, F., & Concha, L. (1986). Absorption and disposition kinetics of lithium carbonate following administration of conventional and controlled release formulations. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology*, 24(5), 240–245.
7. Bauer, M. S., & Mitchner, L. (2004). What is a “mood stabilizer”? An evidence-based response. *The American Journal of Psychiatry*, 161(1), 3–18. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.1.3>
8. Bazzoli, C., Retout, S., & Menétré, F. (2010). Design evaluation and optimisation in multiple response nonlinear mixed effect models: PFIM 3.0. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 98(1), 55–65. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2009.09.012>
9. Bellivier, F., Yon, L., Luquiens, A., Azorin, J.-M., Bertsch, J., Gerard, S., Reed, C., & Lukasiewicz, M. (2011). Suicidal attempts in bipolar disorder: Results from an observational study (EMBLEM). *Bipolar Disorders*, 13(4), 377–386. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00926.x>
10. Bellivier, F., Young, A. H., Scott, J., Etain, B., Cousins, D. A., & R-LiNK Consortium. (2021). Make lithium great again—Precisely! *Bipolar Disorders*, 23(2), 209–210. <https://doi.org/10.1111/bdi.13023>
11. Bienczak, A., Cook, A., Wiesner, L., Mulenga, V., Kityo, C., Kekitiinwa, A., Walker, A. S., Owen, A., Gibb, D. M., Burger, D., McIlerron, H., & Denti, P. (2017). Effect of diurnal variation, CYP2B6

- genotype and age on the pharmacokinetics of nevirapine in African children. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(1), 190–199. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw388>
12. Blessberger, H., Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Fawcett, L. J., Domanovits, H., Schlager, O., Wildner, B., Kammler, J., & Steinwender, C. (2019). Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing cardiac surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD013435. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013435>
 13. Boudebesse, C., Geoffroy, P. A., Bellivier, F., Henry, C., Folkard, S., Leboyer, M., & Etain, B. (2014). Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiology International*, 31(5), 698–704. <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.895742>
 14. Cabaleiro, T., Ochoa, D., Román, M., Moreno, I., López-Rodríguez, R., Novalbos, J., & Abad-Santos, F. (2015). Polymorphisms in CYP2D6 have a greater effect on variability of risperidone pharmacokinetics than gender. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116(2), 124–128. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12286>
 15. Camus, M., Henneré, G., Baron, G., Peytavin, G., Massias, L., Mentré, F., & Farinotti, R. (2003). Comparison of lithium concentrations in red blood cells and plasma in samples collected for TDM, acute toxicity, or acute-on-chronic toxicity. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(8–9), 583–587. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0670-7>
 16. Cardon, L. R., Idury, R. M., Harris, T. J., Witte, J. S., & Elston, R. C. (2000). Testing drug response in the presence of genetic information: Sampling issues for clinical trials. *Pharmacogenetics*, 10(6), 503–510. <https://doi.org/10.1097/00008571-200008000-00003>
 17. Collectif, & Simon, N. (2012). *Analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique par approche de population: Estimation, évaluation, simulation* (1er édition). DE BOECK SUP.
 18. Cooper, T. B., Simpson, G. M., Lee, J. H., & Bergner, P. E. (1978). Evaluation of a slow-release lithium carbonate formulation. *The American Journal of Psychiatry*, 135(8), 917–922.
 19. Crystal, E., Garfinkle, M. S., Connolly, S. S., Ginger, T. T., Sleik, K., & Yusuf, S. S. (2004). Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD003611. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003611.pub2>
 20. Dafni, U. (2011). Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, 4(3), 363–371. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957951>
 21. Dangoumau, J. (2006). *Pharmacologie Générale*. Département de Pharmacologie Université Victore Segalen - Bordeaux 2.

-
22. Desquilbet, L., & Meyer, L. (2005). Variables dépendantes du temps dans le modèle de Cox Théorie et pratique. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 53(1), 51–68. [https://doi.org/10.1016/S0398-7620\(05\)84572-9](https://doi.org/10.1016/S0398-7620(05)84572-9)
23. Ette, E. I., & Williams, P. J. (2013). *Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology*. John Wiley & Sons.
24. European Commission, Directorate-General for Research and Innovation, & Conference “European Perspectives in Personalised Medicine” (Eds.). (2011). *European perspectives in personalised medicine: 12-13 May 2011 : conference report*. EUR-OP.
25. European Medicines Agency. (2016). *Concept paper on the need for revision of the Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder* (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), p. 4).
26. Ezzet, F., & Whitehead, J. (1992). A Random Effects Model for Binary Data from Crossover Clinical Trials. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 41(1), 117–126. <https://doi.org/10.2307/2347622>
27. Faillie, J.-L., & Suissa, S. (2015). Le biais de temps immortel dans les études pharmacoépidémiologiques: Définition, solutions et exemples. *Thérapie*, 70(3), 259–263. <https://doi.org/10.2515/therapie/2014207>
28. Feingold, M., & Gillespie, B. W. (1996). Cross-over trials with censored data. *Statistics in Medicine*, 15(10), 953–967. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960530\)15:10<953::AID-SIM213>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960530)15:10<953::AID-SIM213>3.0.CO;2-M)
29. Fleisher, L. A., Beckman, J. A., Brown, K. A., Calkins, H., Chaikof, E., Fleischmann, K. E., Freeman, W. K., Froehlich, J. B., Kasper, E. K., Kersten, J. R., Riegel, B., Robb, J. F., Smith, S. C., Jacobs, A. K., Adams, C. D., Anderson, J. L., Antman, E. M., Buller, C. E., Creager, M. A., ... Society for Vascular Surgery. (2007). ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*, 116(17), e418-499. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185699>
-

-
30. Freeman, P. R. (1989). The performance of the two-stage analysis of two-treatment, two-period crossover trials. *Statistics in Medicine*, 8(12), 1421–1432. <https://doi.org/10.1002/sim.4780081202>
31. Frye, M. A., Kimbrell, T. A., Dunn, R. T., Piscitelli, S., Grothe, D., Vanderham, E., Corá-Locatelli, G., Post, R. M., & Ketter, T. A. (1998). Gabapentin does not alter single-dose lithium pharmacokinetics. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18(6), 461–464.
32. Geoffroy, P. A., Bellivier, F., Leboyer, M., & Etain, B. (2014). Can the response to mood stabilizers be predicted in bipolar disorder? *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, 6, 120–138.
33. Geoffroy, P. A., Bellivier, F., Scott, J., Boudebessé, C., Lajnef, M., Gard, S., Kahn, J.-P., Azorin, J.-M., Henry, C., Leboyer, M., & Etain, B. (2013). Bipolar disorder with seasonal pattern: Clinical characteristics and gender influences. *Chronobiology International*, 30(9), 1101–1107. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.800091>
34. Glomot, F. (1997). *Observance et tolérance du traitement par une forme à libération immédiate et une forme à libération prolongée de carbonate de lithium, chez les patients atteints de troubles bipolaires*. Université de Limoges.
35. Goetz, I., Tohen, M., Reed, C., Lorenzo, M., Vieta, E., & EMBLEM Advisory Board. (2007). Functional impairment in patients with mania: Baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 45–52. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00325.x>
36. González-Vacarezza, N., Abad-Santos, F., Carcas-Sansuan, A., Dorado, P., Peñas-Lledó, E., Estévez-Carrizo, F., & Llerena, A. (2013). Use of pharmacogenetics in bioequivalence studies to reduce sample size: An example with mirtazapine and CYP2D6. *The Pharmacogenomics Journal*, 13(5), 452–455. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.29>
37. Goodwin, G. M., Haddad, P. M., Ferrier, I. N., Aronson, J. K., Barnes, T., Cipriani, A., Coghill, D. R., Fazel, S., Geddes, J. R., Grunze, H., Holmes, E. A., Howes, O., Hudson, S., Hunt, N., Jones, I., Macmillan, I. C., McAllister-Williams, H., Miklowitz, D. R., Morriss, R., ... Young, A. H. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(6), 495–553. <https://doi.org/10.1177/0269881116636545>
38. Grandjean, E. M., & Aubry, J.-M. (2009a). Lithium: Updated human knowledge using an evidence-based approach: Part I: Clinical efficacy in bipolar disorder. *CNS Drugs*, 23(3), 225–240.
39. Grandjean, E. M., & Aubry, J.-M. (2009b). Lithium: Updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs*, 23(4), 331–349.
-

-
40. Granneman, G. R., Schneck, D. W., Cavanaugh, J. H., & Witt, G. F. (1996). Pharmacokinetic interactions and side effects resulting from concomitant administration of lithium and divalproex sodium. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *57*(5), 204–206.
41. Greenberg, J. W., Lancaster, T. S., Schuessler, R. B., & Melby, S. J. (2017). Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: A persistent complication. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, *52*(4), 665–672. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx039>
42. Grizzle, J. E. (1965). THE TWO-PERIOD CHANGE-OVER DESIGN AN ITS USE IN CLINICAL TRIALS. *Biometrics*, *21*, 467–480.
43. Grof, P., Alda, M., Grof, E., Fox, D., & Cameron, P. (1993). The challenge of predicting response to stabilising lithium treatment. The importance of patient selection. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *21*, 16–19.
44. Grof, P., Duffy, A., Cavazzoni, P., Grof, E., Garnham, J., MacDougall, M., O'Donovan, C., & Alda, M. (2002). Is response to prophylactic lithium a familial trait? *The Journal of Clinical Psychiatry*, *63*(10), 942–947.
45. Hayslett, J. P., & Kashgarian, M. (1979). A micropuncture study of the renal handling of lithium. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, *380*(2), 159–163. <https://doi.org/10.1007/BF00582152>
46. Hillert, M., Zimmermann, M., & Klein, J. (2012). Uptake of lithium into rat brain after acute and chronic administration. *Neuroscience Letters*, *521*(1), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.05.060>
47. Hills, M., & Armitage, P. (1979). The two-period cross-over clinical trial. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *8*(1), 7–20.
48. Hoegberg, L. C. G., Jürgens, G., Zederkof, V. W., Holgersson, B., Andersson, J. E., Dalhoff, K. P., Larsen, E. B., & Angelo, H. R. (2012). A computerised sampling strategy for therapeutic drug monitoring of lithium provides precise estimates and significantly reduces dose-finding time. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, *110*(3), 259–263. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00800.x>
49. Hoeks, S. E., Scholte Op Reimer, W. J. M., van Urk, H., Jörning, P. J. G., Boersma, E., Simoons, M. L., Bax, J. J., & Poldermans, D. (2007). Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, *33*(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.06.019>
-

-
50. Holmes, M. V., Shah, T., Vickery, C., Smeeth, L., Hingorani, A. D., & Casas, J. P. (2009). Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. *PloS One*, *4*(12), e7960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007960>
51. Hunter, R. (1988). Steady-state pharmacokinetics of lithium carbonate in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *25*(3), 375–380.
52. Idzerda, N. M. A., Pena, M. J., Parving, H.-H., de Zeeuw, D., & Heerspink, H. J. L. (2019). Proteinuria and cholesterol reduction are independently associated with less renal function decline in statin-treated patients; a post hoc analysis of the PLANET trials. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *34*(10), 1699–1706. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy159>
53. Jameson, J. L., & Longo, D. L. (2015). Precision Medicine—Personalized, Problematic, and Promising. *New England Journal of Medicine*, *372*(23), 2229–2234. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1503104>
54. Johnson, J. A., Boerwinkle, E., Zineh, I., Chapman, A. B., Bailey, K., Cooper-DeHoff, R. M., Gums, J., Curry, R. W., Gong, Y., Beitelshes, A. L., Schwartz, G., & Turner, S. T. (2009). Pharmacogenomics of antihypertensive drugs: Rationale and design of the Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses (PEAR) study. *American Heart Journal*, *157*(3), 442–449. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.11.018>
55. Katara, P., & Yadav, A. (2019). Pharmacogenes (PGx-genes): Current understanding and future directions. *Gene*, *718*, 144050. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144050>
56. Kertai, M. D., Li, Y.-J., Ji, Y., Qi, W., Lombard, F. W., Shah, S. H., Kraus, W. E., Stafford-Smith, M., Newman, M. F., Milano, C. A., Waldron, N., Podgoreanu, M. V., Mathew, J. P., & Duke Perioperative Genetics and Safety Outcomes (PEGASUS) Investigative Team. (2015). Genome-wide association study of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *American Heart Journal*, *170*(3), 580-590.e28. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.06.009>
57. Kervezee, L., Stevens, J., Birkhoff, W., Kamerling, I. M. C., de Boer, T., Dröge, M., Meijer, J. H., & Burggraaf, J. (2016). Identifying 24 h variation in the pharmacokinetics of levofloxacin: A population pharmacokinetic approach. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *81*(2), 256–268. <https://doi.org/10.1111/bcp.12783>
58. Khan, M. F., Wendel, C. S., & Movahed, M. R. (2013). Prevention of post-coronary artery bypass grafting (CABG) atrial fibrillation: Efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern era: a meta-analysis of latest randomized controlled trials. *Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, *18*(1), 58–68. <https://doi.org/10.1111/anec.12004>
-

-
59. Kim, S., Logan, B., Riches, M., Chen, M., & Ahn, K. W. (2021). Statistical Methods for Time-Dependent Variables in Hematopoietic Cell Transplantation Studies. *Transplantation and Cellular Therapy*, 27(2), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.09.034>
60. Kirchheiner, J., Fuhr, U., & Brockmüller, J. (2005). Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations—Ready for clinical practice? *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(8), 639. <https://doi.org/10.1038/nrd1801>
61. Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., Wong, M.-L., Licinio, J., Roots, I., & Brockmüller, J. (2004). Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: The contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Molecular Psychiatry*, 9(5), 442–473. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001494>
62. Komoroski, R. A. (2005). Biomedical applications of ⁷Li NMR. *NMR in Biomedicine*, 18(2), 67–73. <https://doi.org/10.1002/nbm.914>
63. Komoroski, R. A., Newton, J. E., Walker, E., Cardwell, D., Jagannathan, N. R., Ramaprasad, S., & Sprigg, J. (1990). In vivo NMR spectroscopy of lithium-7 in humans. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 15(3), 347–356.
64. Komoroski, R. A., Pearce, J. M., & Newton, J. E. (1997). The distribution of lithium in rat brain and muscle in vivo by ⁷Li NMR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 38(2), 275–278. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910380217>
65. Kristensen, S. D., Knuuti, J., Saraste, A., Anker, S., Bøtker, H. E., De Hert, S., Ford, I., Gonzalez-Juanatey, J. R., Gorenek, B., Heyndrickx, G. R., Hoeft, A., Huber, K., Jung, B., Kjeldsen, K. P., Longrois, D., Lüscher, T. F., Pierard, L., Pocock, S., Price, S., ... Funck-Brentano, C. (2014). [2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management]. *Kardiologia Polska*, 72(11), 857–918. <https://doi.org/10.5603/KP.2014.0193>
66. Kuhn, E., & Lavielle, M. (2005). Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Computational Statistics & Data Analysis*, 49(4), 1020–1038. <https://doi.org/10.1016/j.csda.2004.07.002>
67. Kulik, A., Ruel, M., Jneid, H., Ferguson, T. B., Hiratzka, L. F., Ikonomidis, J. S., Lopez-Jimenez, F., McNallan, S. M., Patel, M., Roger, V. L., Sellke, F. W., Sica, D. A., Zimmerman, L., & American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. (2015). Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 131(10), 927–964. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000182>
-

-
68. Lauritsen, B. J., Mellerup, E. T., Plenge, P., Rasmussen, S., Vestergaard, P., & Schou, M. (1981). Serum lithium concentrations around the clock with different treatment regimens and the diurnal variation of the renal lithium clearance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *64*(4), 314–319.
69. Lauschke, V. M., & Ingelman-Sundberg, M. (2016). The Importance of Patient-Specific Factors for Hepatic Drug Response and Toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(10). <https://doi.org/10.3390/ijms17101714>
70. Lee, C. F., Yang, Y. Y., & Hu, O. Y. (1998). Single dose pharmacokinetic study of lithium in Taiwanese/Chinese bipolar patients. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *32*(1), 133–136.
71. Lemaitre, R. N., Heckbert, S. R., Sotoodehnia, N., Bis, J. C., Smith, N. L., Marciante, K. D., Hindorff, L. A., Lange, L. A., Lumley, T. S., Rice, K. M., Wiggins, K. L., & Psaty, B. M. (2008). Beta1- and beta2-adrenergic receptor gene variation, beta-blocker use and risk of myocardial infarction and stroke. *American Journal of Hypertension*, *21*(3), 290–296. <https://doi.org/10.1038/ajh.2007.71>
72. *Les maladies chroniques*. Le Conseil économique social et environnemental. Retrieved August 9, 2021, from <https://www.lecese.fr/travaux-publies/les-maladies-chroniques>
73. Lesko, L. J., Salerno, R. A., Spear, B. B., Anderson, D. C., Anderson, T., Brazell, C., Collins, J., Dorner, A., Essayan, D., Gomez-Mancilla, B., Hackett, J., Huang, S.-M., Ide, S., Killinger, J., Leighton, J., Mansfield, E., Meyer, R., Ryan, S. G., Schmith, V., ... Worobec, A. (2003). Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Drug Development and Regulatory Decision Making: Report of the First FDA-PWG-PhRMA-DruSafe Workshop. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *43*(4), 342–358. <https://doi.org/10.1177/0091270003252244>
74. Li, L., Ai, Q., Lin, L., Ge, P., Yang, C., & Zhang, L. (2015). Efficacy and safety of landiolol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, *8*(7), 10265–10273.
75. Lin, Y., Maihofer, A. X., Stapp, E., Ritchey, M., Alliey-Rodriguez, N., Anand, A., Balaraman, Y., Berrettini, W. H., Bertram, H., Bhattacharjee, A., Calkin, C. V., Conroy, C., Coryell, W., D’Arcangelo, N., DeModena, A., Biernacka, J. M., Fisher, C., Frazier, N., Frye, M., ... Kelsoe, J. R. (2021). Clinical predictors of non-response to lithium treatment in the Pharmacogenomics of Bipolar Disorder (PGBD) study. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.13078>
76. Ljubicic, D., Letica-Crepulja, M., Vitezic, D., Bistrovic, I. L., & Ljubicic, R. (2008). Lithium treatments: Single and multiple daily dosing. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *53*(5), 323–331. <https://doi.org/10.1177/070674370805300507>
-

-
77. Lopez-Minguez, J., Saxena, R., Bandín, C., Scheer, F. A., & Garaulet, M. (2018). Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: A randomized, cross-over study. *Clinical Nutrition, 37*(4), 1133–1140. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.04.003>
78. Luisier, P. A., Schulz, P., & Dick, P. (1987). The pharmacokinetics of lithium in normal humans: Expected and unexpected observations in view of basic kinetic principles. *Pharmacopsychiatry, 20*(5), 232–234. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1017112>
79. Luo, H., Chevillard, L., Bellivier, F., Mégarbane, B., Etain, B., Cisternino, S., & Declèves, X. (2021). The role of brain barriers in the neurokinetics and pharmacodynamics of lithium. *Pharmacological Research, 166*, 105480. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105480>
80. Maisel, W. H., Rawn, J. D., & Stevenson, W. G. (2001). Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Annals of Internal Medicine, 135*(12), 1061–1073. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010>
81. Maj, M., Pirozzi, R., & Magliano, L. (1995). Nonresponse to reinstated lithium prophylaxis in previously responsive bipolar patients: Prevalence and predictors. *The American Journal of Psychiatry, 152*(12), 1810–1811. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.12.1810>
82. Maj, M., Pirozzi, R., Magliano, L., & Bartoli, L. (1998). Long-Term Outcome of Lithium Prophylaxis in Bipolar Disorder: A 5-Year Prospective Study of 402 Patients at a Lithium Clinic. *American Journal of Psychiatry, 155*(1), 30–35. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.1.30>
83. Malhi, G. S., Bell, E., Boyce, P., Hazell, P., Murray, G., Bassett, D., Bryant, R. A., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Porter, R. J., Singh, A., & Gershon, S. (2020). Make lithium great again! *Bipolar Disorders, 22*(4), 325–327. <https://doi.org/10.1111/bdi.12942>
84. Malhi, G. S., Bell, E., Porter, R. J., Boyce, P., Mulder, R., Hopwood, M., Hazell, P., Bassett, D., Bryant, R. A., Lyndon, B., Murray, G., & Berk, M. (2020). Lithium should be borne in mind: Five key reasons. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 54*(7), 659–663. <https://doi.org/10.1177/0004867420934189>
85. Malhi, G. S., Gershon, S., & Outhred, T. (2016). Lithiumeter: Version 2.0. *Bipolar Disorders, 18*(8), 631–641. <https://doi.org/10.1111/bdi.12455>
86. Malhi, G. S., Masson, M., & Bellivier, F. (Eds.). (2017). *The Science and Practice of Lithium Therapy*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45923-3>
87. Malhi, G. S., & Tanius, M. (2011). Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder: Clinical and dosing considerations. *CNS Drugs, 25*(4), 289–298. <https://doi.org/10.2165/11586970-000000000-00000>
-

-
88. Marie-Claire, C., Etain, B., & Bellivier, F. (2021). Mini review: Recent advances on epigenetic effects of lithium. *Neuroscience Letters*, *761*, 136116. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136116>
89. Mathew, J. P., Fontes, M. L., Tudor, I. C., Ramsay, J., Duke, P., Mazer, C. D., Barash, P. G., Hsu, P. H., Mangano, D. T., Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation, & Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. (2004). A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*, *291*(14), 1720–1729. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1720>
90. Mathieu, C., Pastene, B., Bechis, C., & Leone, M. (2015). *Bêtabloquants en réanimation*. 15.
91. Mathijssen, R. H. J., Sparreboom, A., & Verweij, J. (2014). Determining the optimal dose in the development of anticancer agents. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, *11*(5), 272–281. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.40>
92. Mendis, S. & Organisation mondiale de la santé. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*.
93. Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J. E., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, *68*(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
94. Methaneethorn, J., & Sringam, S. (2019). Factors influencing lithium pharmacokinetics in patients with acute mania: A population pharmacokinetic analysis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *34*(3), e2697. <https://doi.org/10.1002/hup.2697>
95. Mills, E. J., Chan, A.-W., Wu, P., Vail, A., Guyatt, G. H., & Altman, D. G. (2009). Design, analysis, and presentation of crossover trials. *Trials*, *10*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-27>
96. Montlahuc, C. (2018). *Hétérogénéité du trouble bipolaire : Application aux facteurs prédictifs de la réponse au lithium et à l'âge de début de la maladie*. Université Paris Diderot.
97. Montlahuc, C., Curis, E., Grillault Laroche, D., Bagoë, G., Etain, B., Bellivier, F., & Chevret, S. (2019). Response to Lithium in Patients with Bipolar Disorder: What are Psychiatrists' Experiences and Practices Compared to Literature Review? *Pharmacopsychiatry*, *52*(2), 70–77. <https://doi.org/10.1055/s-0044-100521>
98. Morgan, C. J. (2019). Landmark analysis: A primer. *Journal of Nuclear Cardiology*, *26*(2), 391–393. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01624-z>
99. Murphy, J. E. (2011). *Clinical Pharmacokinetics*. ASHP.
-

-
100. Nandal, S., & Burt, T. (2017). Integrating Pharmacoproteomics into Early-Phase Clinical Development: State-of-the-Art, Challenges, and Recommendations. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(2), 448. <https://doi.org/10.3390/ijms18020448>
101. Nelson, M. R., Johnson, T., Warren, L., Hughes, A. R., Chissoe, S. L., Xu, C.-F., & Waterworth, D. M. (2016). The genetics of drug efficacy: Opportunities and challenges. *Nature Reviews. Genetics*, *17*(4), 197–206. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.12>
102. Nguyen, T., Mouksassi, M.-S., Holford, N., Al-Huniti, N., Freedman, I., Hooker, A. C., John, J., Karlsson, M. O., Mould, D. R., Pérez Ruixo, J. J., Plan, E. L., Savic, R., van Hasselt, J., Weber, B., Zhou, C., Comets, E., Mentré, F., & Model Evaluation Group of the International Society of Pharmacometrics (ISoP) Best Practice Committee. (2016). Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. <https://doi.org/10.1002/psp4.12161>
103. Nguyen, T. T., Bazzoli, C., & Mentré, F. (2012). Design evaluation and optimisation in crossover pharmacokinetic studies analysed by nonlinear mixed effects models. *Statistics in Medicine*, *31*(11–12), 1043–1058. <https://doi.org/10.1002/sim.4390>
104. O'Brien, B., Burrage, P. S., Ngai, J. Y., Prutkin, J. M., Huang, C.-C., Xu, X., Chae, S. H., Bollen, B. A., Piccini, J. P., Schwann, N. M., Mahajan, A., Ruel, M., Body, S. C., Sellke, F. W., Mathew, J., & Muehlschlegel, J. D. (2019). Society of Cardiovascular Anesthesiologists/European Association of Cardiothoracic Anaesthetists Practice Advisory for the Management of Perioperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, *33*(1), 12–26. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.09.039>
105. Olesen, O. V., & Thomsen, K. (1985). Diurnal variations in serum lithium and renal lithium clearance in rats given lithium as a single small dose or as multiple high doses. *Acta Pharmacologica Et Toxicologica*, *57*(3), 171–175. <https://doi.org/10.1111/bcpt.1985.57.3.171>
106. Pacanowski, M. A., Gong, Y., Cooper-Dehoff, R. M., Schork, N. J., Shriver, M. D., Langaee, T. Y., Pepine, C. J., Johnson, J. A., & INVEST Investigators. (2008). Beta-adrenergic receptor gene polymorphisms and beta-blocker treatment outcomes in hypertension. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *84*(6), 715–721. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.139>
107. Paige, E., Barrett, J., Stevens, D., Keogh, R. H., Sweeting, M. J., Nazareth, I., Petersen, I., & Wood, A. M. (2018). Landmark Models for Optimizing the Use of Repeated Measurements of Risk Factors in Electronic Health Records to Predict Future Disease Risk. *American Journal of Epidemiology*, *187*(7), 1530–1538. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy018>
-

-
108. Park, J.-Y., Shon, J.-H., Kim, K.-A., Jung, H.-J., Shim, J.-C., Yoon, Y.-R., Cha, I.-J., & Shin, J.-G. (2006). Combined effects of itraconazole and CYP2D6*10 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of haloperidol in healthy subjects. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *26*(2), 135–142. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000203199.88581.c3>
109. Perry, P. J., Dunner, F. J., Hahn, R. L., Tsuang, M. T., & Berg, M. J. (1981). Lithium kinetics in single daily dosing. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *64*(4), 281–294.
110. Peselow, E. D., Fieve, R. R., Difiglia, C., & Sanfilippo, M. P. (1994). Lithium prophylaxis of bipolar illness. The value of combination treatment. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *164*(2), 208–214. <https://doi.org/10.1192/bjp.164.2.208>
111. Price, L. H., & Heninger, G. R. (1994). Lithium in the Treatment of Mood Disorders. *New England Journal of Medicine*, *331*(9), 591–598. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409013310907>
112. Puangpetch, A., Srisawasdi, P., Unaharassamee, W., Jiratjintana, N., Vanavanan, S., Punprasit, S., Na Nakorn, C., Sukasem, C., & Kroll, M. H. (2019). Association between polymorphisms of LEP, LEPR, DRD2, HTR2A and HTR2C genes and risperidone- or clozapine-induced hyperglycemia. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, *12*, 155–166. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S210770>
113. Reed, C., Goetz, I., Vieta, E., Bassi, M., Haro, J. M., & EMBLEM Advisory Board. (2010). Work impairment in bipolar disorder patients—Results from a two-year observational study (EMBLEM). *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *25*(6), 338–344. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.01.001>
114. Reichert, C. F., Maire, M., Gabel, V., Viola, A. U., Kolodyazhniy, V., Strobel, W., Götz, T., Bachmann, V., Landolt, H.-P., Cajochen, C., & Schmidt, C. (2014). Insights into Behavioral Vulnerability to Differential Sleep Pressure and Circadian Phase from a Functional ADA Polymorphism. *Journal of Biological Rhythms*, *29*(2), 119–130. <https://doi.org/10.1177/0748730414524898>
115. Reinbold, C. S., Forstner, A. J., Hecker, J., Fullerton, J. M., Hoffmann, P., Hou, L., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N., Ardu, R., Arias, B., Backlund, L., Benabarre, A., Bengesser, S., Bhattacharjee, A. K., Biernacka, J. M., Birner, A., ... Cichon, S. (2018). Analysis of the Influence of microRNAs in Lithium Response in Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *0*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00207>
116. Reiss, R. A., Haas, C. E., Karki, S. D., Gumbiner, B., Welle, S. L., & Carson, S. W. (1994). Lithium pharmacokinetics in the obese. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *55*(4), 392–398.
-

-
117. Rej, S., Elie, D., Mucsi, I., Looper, K. J., & Segal, M. (2015). Chronic kidney disease in lithium-treated older adults: A review of epidemiology, mechanisms, and implications for the treatment of late-life mood disorders. *Drugs & Aging, 32*(1), 31–42. <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0234-9>
118. Renshaw, P. F., & Wicklund, S. (1988). In vivo measurement of lithium in humans by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biological Psychiatry, 23*(5), 465–475.
119. Rhee, T. G., Olfson, M., Nierenberg, A. A., & Wilkinson, S. T. (2020). 20-Year Trends in the Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder by Psychiatrists in Outpatient Care Settings. *The American Journal of Psychiatry, 177*(8), 706–715. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19091000>
120. Ross, S., Anand, S. S., Joseph, P., & Paré, G. (2012). Promises and challenges of pharmacogenetics: An overview of study design, methodological and statistical issues. *JRSM Cardiovascular Disease, 1*(1). <https://doi.org/10.1258/cvd.2012.012001>
121. Rybakowski, J. K. (2013). Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: Current status of knowledge. *CNS Drugs, 27*(3), 165–173. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0040-7>
122. Sakamoto, A., Hamasaki, T., & Kitakaze, M. (2014). Perioperative landiolol administration reduces atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in Therapy, 31*(4), 440–450. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0116-x>
123. Schou, M. (1990). Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: An update. *The Journal of Clinical Psychiatry, 51*(10), 410–413.
124. Scott, J., Etain, B., & Bellivier, F. (2018). Can an Integrated Science Approach to Precision Medicine Research Improve Lithium Treatment in Bipolar Disorders? *Frontiers in Psychiatry, 9*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00360>
125. Scott, J., Hidalgo-Mazzei, D., Strawbridge, R., Young, A., Resche-Rigon, M., Etain, B., Andreassen, O. A., Bauer, M., Bennabi, D., Blamire, A. M., Boumezbeur, F., Brambilla, P., Cattane, N., Cattaneo, A., Chupin, M., Coello, K., Cointepas, Y., Colom, F., Cousins, D. A., ... Bellivier, F. (2019). Prospective cohort study of early biosignatures of response to lithium in bipolar-I-disorders: Overview of the H2020-funded R-LiNK initiative. *International Journal of Bipolar Disorders, 7*(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0156-x>
126. Senn, S. (2006). Cross-over trials in Statistics in Medicine: The first '25' years. *Statistics in Medicine, 25*(20), 3430–3442. <https://doi.org/10.1002/sim.2706>
127. Senn, S. S. (2002). *Cross-over Trials in Clinical Research* (2nd Edition). Wiley-Blackwell.
-

-
128. Senn, S. S. (2008). *Statistical Issues in Drug Development*. John Wiley & Sons.
129. Shammash, J. B., Trost, J. C., Gold, J. M., Berlin, J. A., Golden, M. A., & Kimmel, S. E. (2001). Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *American Heart Journal*, *141*(1), 148–153. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.111547>
130. Shin, J., & Johnson, J. A. (2007). Pharmacogenetics of β -Blockers. *Pharmacotherapy*, *27*(6), 874–887. <https://doi.org/10.1592/phco.27.6.874>
131. Shito, T., Ando, T., Okamoto, T., & Nakano, S. (1992). Chronopharmacokinetics and chronotoxicity of lithium in mice eating normal and low-sodium diets. *Chronobiology International*, *9*(2), 114–123.
132. Smith, C., & Teitler, M. (1999). Beta-blocker selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, *13*(2), 123–126. <https://doi.org/10.1023/a:1007784109255>
133. Smith, D. J., Evans, R., & Craddock, N. (2010). Predicting response to lithium in bipolar disorder: A critical review of pharmacogenetic studies. *Journal of Mental Health (Abingdon, England)*, *19*(2), 142–156. <https://doi.org/10.3109/09638230903469103>
134. Sproule, B. A., Hardy, B. G., & Shulman, K. I. (2000). Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs & Aging*, *16*(3), 165–177.
135. Stone, W., Nunes, A., Akiyama, K., Akula, N., Arda, R., Aubry, J.-M., Backlund, L., Bauer, M., Bellivier, F., Cervantes, P., Chen, H.-C., Chillotti, C., Cruceanu, C., Dayer, A., Degenhardt, F., Del Zompo, M., Forstner, A. J., Frye, M., Fullerton, J. M., ... Alda, M. (2021). Prediction of lithium response using genomic data. *Scientific Reports*, *11*(1), 1155. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80814-z>
136. Suissa, S. (2007). Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *16*(3), 241–249. <https://doi.org/10.1002/pds.1357>
137. Suresh, K., Taylor, J. M. G., Spratt, D. E., Daignault, S., & Tsodikov, A. (2017). Comparison of joint modeling and landmarking for dynamic prediction under an illness-death model. *Biometrical Journal. Biometrische Zeitschrift*, *59*(6), 1277–1300. <https://doi.org/10.1002/bimj.201600235>
138. Swann, A. C., Berman, N., Frazer, A., Koslow, S. H., Maas, J. W., Pandey, G. N., & Secunda, S. (1990). Lithium distribution in mania: Single-dose pharmacokinetics and sympathoadrenal function. *Psychiatry Research*, *32*(1), 71–84.
139. Tamura, T., Yatabe, T., & Yokoyama, M. (2017). Prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery using low-dose landiolol: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, *42*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.07.009>
-

-
140. Taright, N., Mentré, F., Mallet, A., & Jouvent, R. (1994). Nonparametric estimation of population characteristics of the kinetics of lithium from observational and experimental data: Individualization of chronic dosing regimen using a new Bayesian approach. *Therapeutic Drug Monitoring*, *16*(3), 258–269.
141. Thomas, C. D., & Johnson, J. A. (2020). Pharmacogenetic factors affecting β -blocker metabolism and response. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *16*(10), 953–964. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1803279>
142. Thomsen, K., & Shirley, D. G. (2006). A hypothesis linking sodium and lithium reabsorption in the distal nephron. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, *21*(4), 869–880. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk029>
143. Thornhill, D. P. (1978). Pharmacokinetics of ordinary and sustained-release lithium carbonate in manic patients after acute dosage. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *14*(4), 267–271.
144. Tomalik-Scharte, D., Suleiman, A. A., Frechen, S., Kraus, D., Kerkweg, U., Rokitta, D., Di Gion, P., Queckenberg, C., & Fuhr, U. (2014). Population pharmacokinetic analysis of circadian rhythms in hepatic CYP3A activity using midazolam. *Journal of Clinical Pharmacology*, *54*(10), 1162–1169. <https://doi.org/10.1002/jcph.318>
145. Tondo, L., Alda, M., Bauer, M., Bergink, V., Grof, P., Hajek, T., Lewitka, U., Licht, R. W., Manchia, M., Müller-Oerlinghausen, B., Nielsen, R. E., Selo, M., Simhandl, C., Baldessarini, R. J., & for the International Group for Studies of Lithium (IGSLi). (2019). Clinical use of lithium salts: Guide for users and prescribers. *International Journal of Bipolar Disorders*, *7*(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0151-2>
146. Tredget, J., Kirov, A., & Kirov, G. (2010). Effects of chronic lithium treatment on renal function. *Journal of Affective Disorders*, *126*(3), 436–440. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.018>
147. Trepiccione, F., & Christensen, B. M. (2010). Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: New clinical and experimental findings. *Journal of Nephrology*, *23 Suppl 16*, S43-48.
148. Tsiatis, A. A., & Davidian, M. (n.d.). *JOINT MODELING OF LONGITUDINAL AND TIME-TO-EVENT DATA: AN OVERVIEW*. 26.
149. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, & Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2001). *Guidance for Industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence*. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
-

-
150. van Houwelingen, H. C., & Putter, H. (2008). Dynamic predicting by landmarking as an alternative for multi-state modeling: An application to acute lymphoid leukemia data. *Lifetime Data Analysis, 14*(4), 447. <https://doi.org/10.1007/s10985-008-9099-8>
151. Viguera, A. C., Cohen, L. S., Baldessarini, R. J., & Nonacs, R. (2002). Managing bipolar disorder during pregnancy: Weighing the risks and benefits. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie, 47*(5), 426–436.
152. Vrijens, B., & Goetghebeur, E. (1999). The impact of compliance in pharmacokinetic studies. *Statistical Methods in Medical Research, 8*(3), 247–262.
153. Wada, M., Shimada, A., & Fujita, T. (2006). Functional characterization of Na⁺-coupled citrate transporter NaC2/NaCT expressed in primary cultures of neurons from mouse cerebral cortex. *Brain Research, 1081*(1), 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.084>
154. Walter, E., & Heringlake, M. (2020). Cost-Effectiveness Analysis of Landiolol, an Ultrashort-Acting Beta-Blocker, for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation for the Germany Health Care System. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 34*(4), 888–897. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.11.003>
155. Ward, M. E., Musa, M. N., & Bailey, L. (1994). Clinical pharmacokinetics of lithium. *Journal of Clinical Pharmacology, 34*(4), 280–285.
156. Watkins, K. E., Paddock, S. M., Hudson, T. J., Ounpraseuth, S., Schrader, A. M., Hepner, K. A., & Stein, B. D. (2017). Association between process measures and mortality in individuals with opioid use disorders. *Drug and Alcohol Dependence, 177*, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.03.033>
157. Weberpals, J., Jansen, L., Silversmit, G., Verbeeck, J., van der Geest, L., Vissers, P. A., Zadnik, V., & Brenner, H. (2018). Comparative performance of a modified landmark approach when no time of treatment data are available within oncological databases: Exemplary cohort study among resected pancreatic cancer patients. *Clinical Epidemiology, Volume 10*, 1109–1125. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S160973>
158. World Health Organization (Ed.). (2002). *Innovative care for chronic conditions: Building blocks for action: global report*. World Health Organization.
159. Yildiz, A., Vieta, E., Leucht, S., & Baldessarini, R. J. (2011). Efficacy of antimanic treatments: Meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 36*(2), 375–389. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.192>
-

160. Yoshida, K., Smith, B., & Kumar, R. (1999). Psychotropic drugs in mothers' milk: A comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *13*(1), 64–80.
161. Yukawa, E., Nomiya, N., Higuchi, S., & Aoyama, T. (1993). Lithium population pharmacokinetics from routine clinical data: Role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *Therapeutic Drug Monitoring*, *15*(2), 75–82.
162. Zhao, J., Lin, W., Ma, X., Lu, Q., Ma, X., Bian, G., & Jiang, L. (2010). The protein kinase Hal5p is the high-copy suppressor of lithium-sensitive mutations of genes involved in the sporulation and meiosis as well as the ergosterol biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genomics*, *95*(5), 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2010.02.010>
163. Zineh, I., Beitelshees, A. L., Gaedigk, A., Walker, J. R., Pauly, D. F., Eberst, K., Leeder, J. S., Phillips, M. S., Gelfand, C. A., & Johnson, J. A. (2004). Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *76*(6), 536–544. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.08.020>

ANNEXE

Annexe I : Echelle d'Alda (Grof et al. 2002) traduite en français

Critères rétrospectifs d'évaluation de la réponse au traitement à long terme, chez des patients porteur d'un trouble bipolaire et participant à une recherche

Nom: _____ Date: _____

Traitement: _____ évalué par: _____

Critère A

Le critère A est utilisé pour déterminer l'association entre l'amélioration clinique et le traitement. La cotation doit porter sur la période de traitement jugée adéquate en terme de durée et de posologie. L'activité de la maladie doit être évaluée en tenant compte de la fréquence, la gravité, et la durée des épisodes.

10 = Réponse complète. Aucune récurrence au cours d'un traitement adéquat, aucun symptôme résiduel, et rémission fonctionnelle complète.

9 = Très bonne réponse. Pas de récurrence, mais le patient peut avoir des symptômes résiduels minimum (anxiété passagère, troubles du sommeil, la dysphorie, irritabilité) ne nécessitant pas d'intervention.

8 = Très bonne Réponse. Activité de la maladie réduite de plus de 90%

7 = Réponse de bonne Qualité. Activité de la maladie réduite de 80 à 90%

6 = Réponse de bonne Qualité. Activité de la maladie réduite de 65 - 80%

5 = Réponse modéré. Activité de la maladie réduite de 50 à 65%

4 = Amélioration modérée. Activité de la maladie réduite de 35 à 50%

3 = Amélioration légère. Activité de la maladie réduite de 20 à 35%

2 = Amélioration légère. Activité de la maladie réduite de 10 à 20%

1 = Amélioration minimale. Activité de la maladie réduite de 0 à 10%

0 = Pas de changement ou aggravation

Critère Score: _____

Critère B

Les critères B sont utilisés pour déterminer s'il existe une relation causale entre une amélioration clinique et le traitement. Notez 0, 1 ou 2 points pour chaque item:

B1: Nombre d'épisodes avant / sans traitement:

0 = 4 épisodes ou plus

1 = 2 ou 3 épisodes

2 = 1 épisode

B1: _____

B2: Fréquence des épisodes avant / sans traitement.

0 = moyenne à élevée, y compris les cycles rapides

1 = faible, rémissions spontanées de 3 ans ou plus en moyenne

2 = 1 seul épisode, le risque de récurrence ne peut être établie

B 2: _____

B3: La durée du traitement.

0 = 2 ans ou plus

1 = 1 - 2 années

2 = Moins de 1 an

B 3: _____

B4: Compliance au traitement durant la (les) période (s) de la stabilité.

0 = Excellente, par exemple, documentée par des taux sanguins dans la fourchette thérapeutique

1 = bon, plus de 80% des taux sanguins dans la fourchette thérapeutique

2 = faible, plusieurs arrêts du traitement, moins de 80% des taux sanguins dans la fourchette thérapeutique

B 4: _____

B5: Utilisation d'autres médicaments pendant la(les) période(s) de stabilité :

0 = Aucun, en dehors de rares hypnotiques au coucher (1 par semaine ou moins), aucun autre stabilisateur de l'humeur, d'antidépresseur ou antipsychotique pour le contrôle des symptômes thymiques

1 = faibles doses d'antidépresseurs ou d'antipsychotiques comme «garantie», ou utilisation prolongée de médicaments pour dormir

2 = Utilisation prolongée ou systématique d'un antidépresseur ou anti-psychothotique

B 5: _____

B Critères Score: _____

Score Échelle Total: _____

(Soustraire B à A)

Annexe II : Chapitre 2 du livre The Science and Practice of Lithium

© Springer International Publishing Switzerland 2017
 Gin S. Malhi, Marc Masson and Frank Bellivier (eds.), The Science and Practice of Lithium
 Therapy, DOI 10.1007/978-3-319-45923-3_2

2. The Pharmacokinetics of Lithium

Camille Couffignal^{1, 2}, Lucie Chevillard^{3, 4, 5} ✉,
 Souleiman El Balkhi^{3, 4, 5, 6} ✉, Salvatore Cisternino^{3, 4, 5, 7} ✉ and
 Xavier Declèves^{3, 4, 5, 8} ✉

- (1) Inserm, U1137, Paris, France
- (2) University Paris Diderot, UMR-S 1137, Paris, France
- (3) Inserm, U1144, Paris, France
- (4) University Paris Descartes, UMR-S 1144, Paris, France
- (5) University Paris Diderot, UMR-S 1144, Paris, France
- (6) Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance Department, CHU Limoges Hospital, Limoges, France
- (7) Département de Pharmacie, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Jean Verdier Hospital, Paris, France
- (8) Pharmacokinetics and Pharmacochimistry Department, Cochin Hospital, AP-HP, Paris & Research Team “Pathophysiological and Therapeutic Targets of the Blood-Brain Barrier”, Inserm U1144, Variability to the Response of Psychotropic Drugs, Paris, France

✉ **Lucie Chevillard**
 Email: luciechevillard@gmail.com

✉ **Souleiman El Balkhi**
 Email: souleimanba.elbalkhi@chu-limoges.fr

✉ **Salvatore Cisternino**
 Email: salvatore.cisternino@aphp.fr

✉ **Xavier Declèves (Corresponding author)**
 Email: xavier.decleves@parisdescartes.fr

Abstract

This chapter summarizes the current knowledge about the pharmacokinetics of lithium in humans. It covers the various marketed pharmaceutical forms and salts of lithium, as well as the variability factors that influence its

pharmacokinetics, such as age, body weight, pathophysiological modifications and drug-drug interactions. Pharmacokinetics parameters and their variability are important because lithium has a narrow therapeutic index. Therapeutic drug monitoring to determine lithium blood concentrations remains the key component of clinical surveillance. This chapter focuses special attention on the brain pharmacokinetics of lithium, which are not yet fully understood. A better comprehension of the brain disposition of lithium and associated variability factors may assist our future understanding of the pharmacokinetics-pharmacodynamics relationships of lithium.

Keywords Pharmacokinetics – Therapeutic drug monitoring – Neuropharmacokinetics – Special population – Drug-drug interactions

Key Points

- The pharmacokinetics (PK) of lithium is linear within the dose regimen used in clinical practice.
- Lithium is orally well absorbed, mainly distributed in the total body water, not metabolized and almost completely eliminated unchanged by renal clearance.
- Lithium has an extremely narrow therapeutic window. To avoid adverse effects or, conversely, lack of drug response, it is necessary to routinely administer therapeutic drug monitoring (TDM).
- There are several variability factors of lithium pharmacokinetics (PK), such as age, body weight, renal function and drug-drug interactions. These also justify close TDM.
- The neuropharmacokinetics of lithium remains poorly understood. Further non-clinical and clinical experiments are needed to better understand brain lithium PK and its factors of variability.

2.1 Introduction

The benefits of lithium in the treatment of ‘psychotic excitement’ emerged at the beginning of the 1950s (Cade 1949). Today, lithium salts (carbonate or citrate) are still the first-choice medication for the treatment of bipolar disorder (Malhi et al. 2015). The clinical use of lithium remains tricky due to its extremely narrow therapeutic range: the concentrations required for therapeutic effects are close to concentrations that can cause toxicity.

Indeed, a relatively minor increase in lithium serum concentrations may induce severe adverse effects, while their decrease may precipitate the worsening of psychiatric symptoms. Despite a narrow therapeutic index, the clinical profile of lithium determined by efficacy and tolerability has not yet been defined by clear pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) relationships. Therapeutic drug monitoring (TDM) to determine lithium serum concentrations remains the key component of clinical surveillance. To understand the mechanisms underlying modifications of lithium serum concentrations, it is important to consider the better known pharmacokinetic (PK) properties of lithium salts, as well as PK variability factors. This chapter summarizes our current knowledge of the PK of lithium for the various marketed pharmaceutical forms and salts, as well as those variability factors that influence its PK, such as age, body weight, pathophysiological modifications and drug-drug interactions (DDIs).

2.2 Bioanalysis

The TDM of lithium blood levels is performed by the determination of lithium in serum or plasma drawn 12 h after the last dose; there is universal consensus for this method among bipolar disorder experts (Grandjean and Aubry 2009a). Serum or plasma is separated from red blood cells (RBC) by density centrifugation, and lithium concentrations are measured using one of the methods cited hereafter, either directly or after an appropriate dilution. Tubes containing lithium heparinates (LiH) should absolutely be avoided when blood is drawn to avoid any overestimation of lithium serum concentrations. (Depending on the tube and the blood volumes, LiH can add up to 3 mmol/L of lithium.) As lithium moves rapidly into erythrocytes, serum should be separated quickly from the red blood cells, preferably within 1 h (Mitchell 2001). Routinely, the most frequently used analytical methods for plasma or serum lithium measurement include flame emission spectrometry (FES), atomic absorption spectroscopy (AAS) and ion-selective electrode (ISE). Other less commonly used techniques include capillary ion analysis (CIA), colourimetry, inductively coupled plasma optical emission spectroscopy (ICP-OES) and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Elevated haematocrit values, as well as various drugs, including carbamazepine, quinidine, procainamide, N-acetylprocainamide, lidocaine and valproic acid, may interfere and introduce a bias in ISE determination of lithium concentration. The total lithium in the brain can also be measured in vivo using magnetic resonance spectroscopy (Gyulai et al. 1991); see Sect. 2.7. The cerebrospinal fluid (CSF) lithium concentration may also be determined using routine techniques of plasma/serum lithium determination.

The RBC lithium concentration can also be determined and is usually used to calculate the RBC to plasma lithium ratio as follows:

$$\text{RBC to plasma lithium ratio} = \frac{[\text{RBC lithium concentration}]}{[\text{plasma lithium concentration}]}$$

In some studies, the RBC lithium concentration is calculated indirectly using the following equation:

$$[\text{RBC lithium}] = \frac{[\text{whole blood lithium}] - ((1 - \text{hematocrit}) \times [\text{plasma lithium concentration}])}{\text{hematocrit}}$$

Intra-erythrocytes lithium could be measured directly after RBC separation and haemolysis using one of the previously mentioned methods. Usually, erythrocytes are isolated using density centrifugation and are haemolysed by adding de-ionized water. Proteins are precipitated with trichloroacetic acid and lithium concentrations are measured using FES, AAS or ISE. Internal standards (caesium or potassium) are used routinely to guarantee the quality of FES measurement. However, intra-erythrocyte potassium measurement is preferred by some clinicians to avoid haematocrit variation-related changes. Internal quality controls should cover the infra-therapeutic (0.2–0.4 mmol/L), the therapeutic (0.4–1 mmol/L) and the toxic (≥ 1.5 mmol/L) zones. Among the commercial quality controls are those of Bio-Rad™, Asqualab™, ProBioQual™, Fumouze™ and Randox™. It is also recommended, and in some countries obligatory, to participate in an external quality control survey.

2.3 Peripheral Pharmacokinetics

As described in Chap. 1, lithium is a naturally occurring alkali metal with a small molecular weight (6.941 g/mol) that does not exist in nature as an uncombined free metal form but as a single-charged cation or Li^+ associated with counter organic or inorganic ions to form different solid salts. These water-soluble salts give the physicochemical properties of weak bases and hydrophilic characteristics. For the treatment of bipolar disorder, lithium carbonate is the most frequently used lithium salt, but other salts such as acetate, citrate, gluconate and sulphate are also available. Furthermore, lithium carbonate is prescribed in two forms: an immediate-release and a sustained-release preparation. The relative low solubility of lithium carbonate in water, as compared with other salts, has been used to produce

sustained-release forms of lithium by decreasing its absorption rate by the intestine. Lithium salts are only available as oral tablets or solution. It is the oral PK properties of lithium salts that are summarized in this chapter, as no intravenous forms of lithium have been available in the market. This chapter reviews the peripheral PK of lithium by considering its absorption, distribution, metabolism and excretion properties (ADME) and then examines several factors that are responsible for lithium PK variability.

2.3.1 Absorption

In clinical practice, lithium is administered by the oral route as tablets or capsules (carbonate) or solution (citrate). Solid pharmaceutical forms of lithium salts include immediate-release and controlled- or extended- or sustained-release forms, depending on the pharmaceutical firm that markets the drugs. Lithium citrate oral solution may be useful in patients unable to swallow capsules or tablets; 5 mL of a commercially available solution contains about 8 mEq of lithium and is approximately equivalent to 300 mg of lithium carbonate. The relatively high water solubility of lithium salts used in therapy permits rapid and total solubility of solid pharmaceutical forms containing lithium salts within the gastrointestinal tract fluids, leading to good oral absorption of lithium – in terms of the amount absorbed by the gut. Moreover, the rate of oral absorption of lithium salts depends on the rate of solubility of the different lithium salts and the pharmaceutical forms, i.e. immediate- or sustained-release forms, within the intestine.

Following oral ingestion, fast and effective absorption is observed within 1–6 h for the immediate-release form (later for the sustained-release form) through the upper gastrointestinal tract (Malhi and Taniou 2011). A complete dissociation of lithium salts occurs after their oral absorption, giving rise to lithium as a single cation in the circulating blood. Chloride and sulphate salts are rapidly and almost completely absorbed, while the less water-soluble carbonate salt is absorbed more slowly (Lehmann 1997). Lithium is mainly absorbed in the jejunum and ileum (Bettinger and Crismon 2006). Although the mechanisms involved are not well known, lithium transport across the intestine involves both active and passive mechanisms (Kersten et al. 1986). The bioavailability of all formulations of lithium is good, with a range of 80–100 % (Hunter 1988; Price and Heninger 1994). Some gastrointestinal factors influence the oral absorption of lithium; for example, food may influence the rate and extent of absorption. Studies by Gai and colleagues (1999, 2000) using two different sustained-release formulations of lithium showed that the extent (bioavailability) of oral absorption was not modified under fasting or fed conditions. However, meals (normal diet, high fat and high fat/protein meals) significantly

increased the maximal serum concentration (C_{\max}) of lithium as compared with fasting conditions, suggesting that the rate of lithium oral absorption may be increased by meals, even if the observed time of maximum plasma concentration (T_{\max}) was similar across fed and fasting conditions (Gai et al. 1999, 2000).

2.3.1.1 Immediate-Release Preparations

After oral administration of a single immediate-release dose of lithium citrate solution or carbonate tablets, T_{\max} is observed at approximately 1–3 h and 2–6 h, respectively (Frye et al. 1998; Lee et al. 1998; Thornhill 1978; Ward et al. 1994). Several advantages have been found for citrate solution of lithium over the solid carbonate forms: it increases the *rate* of lithium absorption, avoids prolonged exposure of the small intestine to lithium and subsequently decreases the gastrointestinal side effects of lithium and decreases interindividual variability of lithium disposition (probably through reduced variability of the absorption of solid forms) (Guelen et al. 1992). Because of their better water solubility, chloride and sulphate in immediate-release solid lithium formulations also peak more quickly than do the immediate-release lithium carbonate forms (Altamura et al. 1977).

2.3.1.2 Sustained-Release Preparations

Sustained-release forms of lithium are prescribed much more frequently in clinical practice than immediate-release forms are, especially in European countries (Grandjean and Aubry 2009a). The first intent of a sustained-release form is to limit high stiff/peak lithium C_{\max} that might otherwise reach concentrations in the toxic range and produce a subsequent reduced time in the narrow therapeutic range of lithium concentration (0.6–1.2 mmol/L) (Amdisen 1977; Cooper et al. 1978; Sproule 2002).

After oral administration of a single dose of sustained-release lithium carbonate, T_{\max} is extended by between 4 and 12 h as compared with its immediate-release form. The absorption half-life of the immediate-release form is 0.78 ± 0.05 h; for the sustained-release form of lithium carbonate, it is 3.73 ± 0.37 h (Thornhill 1978). Cooper and colleagues (1978) have compared the bioavailability of a slow-release form of lithium with an immediate-release form administered as a single dose or after reaching steady-state conditions in normal volunteers and manic patients. The C_{\max} of the slow-release form was delayed ($T_{\max} = 4.6 \pm 0.6$ h) compared to the immediate-release form ($T_{\max} = 1.5 \pm 0.2$ h). A lowered C_{\max} was also observed for the slow-release form ($C_{\max} = 0.33 \pm 0.06$ mmol/L) as

compared to the immediate-release form ($C_{\max} = 0.66 \pm 0.10$ mmol/L). In contrast, lithium absorption, in terms of systemic exposure (area under the curve, AUC), was not statistically significant as the AUC_{0-48h} were similar between the two forms (7.65 ± 1.24 and 6.53 ± 1.38 mmol.h/L for the immediate- and slow-release forms, respectively), indicating equal bioavailability (Cooper et al. 1978).

In a similarly designed study in healthy subjects, the sustained-release preparation was associated with a marked reduction of the C_{\max}/C_{\min} ratio, which represents fluctuation of lithium serum concentrations at steady state, as comparison with an immediate-release form. But as stated above, lithium serum systemic exposure did not differ between the two forms, with an AUC_{0-96h} of 0.214 ± 0.107 and 0.252 ± 0.097 mmol.h/L for the immediate- and sustained-release forms, respectively (Castrogiovanni 2002). Other studies confirmed the seminal study of Cooper and colleagues showing that, after repeated doses, oral exposure at steady state was similar to that observed after a single administration of an immediate-release form of lithium but with a blunted C_{\max} and an increased T_{\max} with similar AUC (Hunter 1988; Perry et al. 1981). Importantly, the sustained-release form exhibited higher plasma concentrations than the immediate-release form and reduced interindividual variability by as much as 50 % in bipolar disorder patients (Cooper et al. 1978).

2.3.2 Distribution

Because of their physicochemical properties and small molecular size, lithium ions largely distribute into extracellular and intracellular body water spaces, as do sodium ions. Among all the models tested, the best model to describe lithium serum PK is a two-compartment model with first-order absorption rate constant (ElDesoky et al. 2008; Findling et al. 2010; Sproule et al. 2000; Taright et al. 1994). However, as shown in Table 2.1, some studies have also used a one-compartment model (Hoegberg et al. 2012; Yukawa et al. 1993) or a non-compartmental analysis. However, a lack of robustness of the analytical methods used, and the number of subjects and time points, did not always permit accurate determination of the number of compartments. Lithium, like sodium ion, is water soluble and its binding to plasma proteins is negligible (Clarke et al. 2004; Price and Heninger 1994). Unlike other organic drugs used in mental disorders, lithium has a slow diffusion from extracellular to intracellular compartments due to its low passive diffusion permeability across cell membranes. The means of the central volume of distribution of lithium calculated in several studies were from 0.8 to 1.2 L/kg with an initial distribution into the total extracellular

body fluids (Ward et al. 1994). Therefore, lithium has a small volume of distribution, slight the total body water volume, which makes it susceptible to large variations of total body water that are frequently observed following some pathophysiological changes. For example, water retention or alteration of body composition such as increased body fat, decreased fat-free mass and total body water will decrease the volume of distribution of lithium, decreasing the time to reach the steady state. Repeated doses of lithium together with a reduced elimination half-life and an increase of C_{\min} ratio. Oedemas or, conversely, dehydration syndrome may also change the percentage of total body water and consequently the volume of distribution of lithium. The distribution of lithium from the blood occurs variably at differing rates: for example, high and low uptake rates to liver/kidneys and brain/muscles, respectively. The kidney, bone and thyroid lithium concentrations are twice those simultaneously measured in serum (Amdisen 1977; Kusalic and Engelsmann et al. 2007) with a T_{\max} from 2 to 4 h later than that observed in the serum. Lithium concentrations in the liver and muscles are lower than those in serum and other tissues (kidney, thyroid, brain). Erythrocyte concentrations of lithium correlate in most patients with plasma levels but a large interindividual variability. In early studies, lithium concentration in RBC was proposed as a surrogate of brain lithium concentration than serum lithium concentration. Today, this remains poorly substantiated, and lithium RBC concentrations are not consistently used in clinical practice (Lee et al. 1975; Schreiner et al. 1979; White et al. 1979).

Table 2.1 Main pharmacokinetic parameters of lithium in some studies from the literature in patients with bipolar disorder (mean \pm standard error, mean [minimum-maximum] or (% coefficient of variation))

Study	Subject	Salt	PK analysis	Age (years)	BW (kg)	CrCL (L/h)	Dose frequency	Dose (mmol or mg)	C_{\max} (mmol/L)	$C_{\min, ss}$ (mmol/L)	T_{\max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (mmol min/L)
Single dose												
Standard release												

ANNEXE

Lee et al. (1998)	8	Li ₂ CO ₃	CA (2C)	26.9 ± 8.5	59.7 ± 11.6	-		900 mg	0.97 ± 0.17	-	1.59 ± 0.78	722.6 ± 262.7	16.3 ± 7.18	1.13 ± 0.39	1.43 (0.39)
Frye et al. (1998)	13	-	CA	-	-	-		600 mg	0.72 ± 0.15	-	1.50 ± 0.91	611.4 ± 173.4	-	-	-
Findling et al. (2010)	39	Li ₂ CO ₃	CA (2C)	11.9 ± 2.5	51.6 ± 16.9	7.96 ± 2.67		600-900 mg	-	-	-	-	27.3 (41.0)	1.34 (51.6)	39.7 ^a (8.84)
At steady state															
Standard release															
Chapron et al. (1982)	6	Li ₂ CO ₃	-	81 [73-88]	68 ± 14	3.74	Bid	0.15 mmol/kg/day	-	-	-	-	28.5 ± 4.9	0.83	z
Hardy et al. (1987)	9	Li ₂ CO ₃	-	73 [67-80]	56 ± 10	4.18	Od	0.21 mmol/kg/day	-	-	-	-	26.9 ± 5.5	0.94	0.64 (0.16)
Cooper et al. (1978)	12	Li ₂ CO ₃	NCA	Adult	Non obese	-	Bid	24.3-81.0 mmol/day	-	0.74 ± 0.15	-	-	-	-	-
Sustained release															
Cooper et al. (1978)	12	Li ₂ CO ₃	NCA	Adult	Non obese	-	Bid	24.3-81.0 mmol/day	-	0.84 ± 0.17	-	-	-	-	-

ElDesoky et al. (2008)	50	Li ₂ CO ₃	CA (2C)	33 ± 10	67 ± 3.6	6.3	Bid	-	-	-	-	-	-	-	0.51	15.2 ^a
Hoegberg et al. (2012)	11	Li ₃ C ₆ H ₅ O ₇	CA (1C)	52 [21-80]	72 [45-125]	-	Bid	Adjusted dose	-	-	-	-	-	-	-	0.74 (0.19)
Potkin et al. (2002)	10	Li ₂ CO ₃	CA	32.8 ± 1.9	87.6 ± 3.3	-	Bid	16.2-64.8/day	1.11	0.55 [0.32-0.77]	1.07 [0.55-4.07]	554 [408-750]/12 h	-	-	-	-

1C one-compartment, 2C two-compartment, CA compartmental analysis, Li₂CO₃ lithium carbonate, Li₃C₆H₅O₇ lithium citrate, NCA non-compartmental analysis, Bid twice per day, Od one per day, BW body weight

^aIn litres

2.3.3 Metabolism

Lithium is not subject to first-pass hepatic metabolism (Bauer et al. 2006). A small amount (2 %) of lithium is eliminated in the bile within 24 h of its oral administration (Terhaag et al. 1978). Thus, the PK of lithium is not influenced by any changes in hepatic biotransformation or hepatic blood flow.

2.3.4 Excretion

Lithium is freely filtered by the renal glomerulus with a filtration rate similar to that of other small molecules circulating freely in the plasma that are unbound to proteins. Once filtered, about 75-80 % of lithium is actively reabsorbed in the proximal tubules, while a small proportion can also be reabsorbed in loop of Henle and by the epithelial channel which involves sodium (eNaC) in the early distal tubules (Hayslett and Kashgarian 1979) under sodium-restricted conditions (Thomsen and Shirley 2006; Trepiccione and Christensen 2010). The rate of lithium renal elimination is

linearly correlated with its serum levels (Bauer et al. 2006). The terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of lithium in the plasma ranges from 16 to 30 h in healthy volunteers and patients with normal renal function (Arancibia et al. 1986; Cooper et al. 1978; Granneman et al. 1996; Hunter 1988; Lee et al. 1998; Luisier et al. 1987; Thornhill 1978). This elimination phase can be observed as early as 4–6 h after the T_{max} . The lithium elimination half-life during long-term lithium treatment or in patients with impaired renal function increases and can reach 50 h. A linear relationship between the dose and the AUC of serum lithium levels versus time has been determined following several oral doses of lithium (Amdisen 1977); this linear relationship is an indicator of any saturation of the different PK phases (absorption, distribution, elimination) of lithium at usual therapeutic doses (12–36 mmol/24 h). However, this does not argue against the involvement of carrier-mediated processes in absorption, distribution and excretion, as sufficient concentrations to saturate and kinetically reveal these transport systems could not easily be reached in vivo.

Lithium is mainly eliminated by the kidneys as a free ion. Its clearance ranges from 0.6 to 2.4 L/h (Ward et al. 1994) with large interindividual variability (Amdisen 1977; Frye et al. 1998; Perry et al. 1981). This variability has been identified in PK population studies (Taright et al. 1994; Yukawa et al. 1993), interindividual lithium clearance variability being from 25 % to 38 % in bipolar patients with normal renal function. Lithium total body clearance has been reported as variable depending on several pathophysiological states, such as age, total body weight and renal function (ElDesoky et al. 2008). It has been clearly demonstrated that the effect of weight parameters (total body weight or lean body weight) and creatinine renal clearance accurately predict steady-state lithium concentrations by decreasing interindividual variability (Sproule et al. 2000). Renal lithium clearance ranges from 10 to 40 mL/min and decreases with age (linearly with age-related decrease in renal glomerular filtration), low sodium intake, volume depletion in dehydration or with age, cardiac failure, concomitant use of drugs affecting renal glomerular filtration such as nonsteroidal anti-inflammatory agents (see Sect. 2.5.1.3), kidney disease and any event increasing proximal tubular reabsorption of sodium and water (i.e. dehydration, decreased salt intake, extra-renal salt loss, diuretics) and increased with pregnancy and total body weight.

2.4 Factors Influencing the Pharmacokinetics of Lithium

Intra-subject variability in lithium PK is low in patients who receive lithium

and achieve constant normal renal clearance during administration of the medication. However, several physiological and co-medication factors can contribute to high interindividual variability in lithium PK. This latter variability necessitates individualization of lithium dosage regimens and close monitoring of lithium serum concentrations to avoid no response or, conversely, severe adverse effects of lithium therapy. This section summarizes the major factors that influence lithium PK.

2.4.1 Renal Function

In the case of significant impaired renal function, plasma lithium concentrations increase quickly and may trigger acute toxicity symptoms. A preliminary check of renal function is thus highly recommended before initiation of lithium treatment, followed by regular checks throughout the course of treatment (see Sect. 2.8). Lithium by itself causes a modest decline in renal function, thus increasing its elimination half-life and steady-state levels. End-stage renal disease (ESRD) is a very rare complication of long-term lithium treatment affecting only 1 % of patients over 15 years of treatment (Tredget et al. 2010). No study has evaluated the variability of the PK parameters for patients with ESRD. A known renal failure after lithium initiation is considered a contraindication, especially when a sodium-poor diet is also prescribed (Grandjean and Aubry 2009a).

2.4.2 Body Weight

Reiss and colleagues (1994) found that, in obese patients, the steady-state volume of distribution in litres was not significantly different from that in normal weight individuals (44.5 ± 9.8 L versus 41.3 ± 8.4 L in obese and nonobese subjects, respectively), which is consistent with the similarly calculated ideal body weight (IBW), and thus significantly less as expressed in litres/kg (0.42 ± 0.09 L/kg and 0.66 ± 0.16 L/kg for obese and nonobese patients, respectively). Total lithium clearance was greater in obese patients (33.9 ± 7.0 mL/min in obese patients versus 23.0 ± 6.2 mL/min in nonobese subjects). The authors thus demonstrated that the volume of distribution of lithium was significantly correlated with ideal body weight and fat-free mass but not with total body weight. Lithium clearance was significantly correlated with total body weight but not with creatinine clearance. The major conclusion was the necessity to increase the maintenance dose in obese patients to achieve similar lithium steady-state levels as those observed in nonobese patients, because of a higher lithium clearance in obese patients. However, the starting dose should be the same as that used in nonobese patients since the volume of distribution of lithium in obese patients is more related to the ideal body weight than the total body weight.

2.4.3 Circadian Rhythm

Circadian rhythm has a specific influence on the PK of lithium. A study in rats by Olesen and Thomsen (1985) reported a significant decrease in serum lithium concentration during the early night portion of the light-dark cycle, when rats are most active, associated with a large increase in renal clearance of lithium. In mice, the toxicity of acute intraperitoneal injection of lithium chloride (LiCl) (940 mg/kg) increased from 20 % during the night to 70 % during the day (Hawkins et al. 1978). Similarly, Shito and colleagues (1992) reported time-dependent changes in both lithium clearance and toxicity. Chapter 6 is devoted entirely to this topic.

2.4.4 Age

Elderly bipolar disorder patients require a lower dose of lithium to achieve the same steady-state levels observed in young adults with normal renal clearance (see Sect. 2.6.2). In contrast, child bipolar disorder patients have a shorter elimination half-life and greater clearance compared to adults (see Sect. 2.7.1).

2.4.5 Cardiovascular Disease

Associated with age, hypertension and congestive heart failure may decrease the glomerular filtration rate and accordingly further reduce lithium renal excretion (Sproule et al. 2000), indicating that a lower dose of lithium may be required in these patients.

2.4.6 Pregnancy and Lactation

Briefly, lithium clearance increases by 30–50 % in pregnant women due to an increase in its renal glomerular filtration rate, especially during the last months of pregnancy. There is a rapid return to the pre-pregnancy state immediately after delivery (Grandjean and Aubry 2009b; Schou 1990; Viguera et al. 2002). Therefore, TDM must be carried out more frequently for pregnant women. Lithium also diffuses freely from maternal plasma to breast milk (Schou 1990; Yoshida et al. 1999) with serum concentrations in infants ranging from 10 % to 50 % (and possibly up to 80 %) of those in maternal plasma (Viguera et al. 2002). All studies in pregnancy and breastfeeding populations are necessarily retrospective, with the safety of the infant-mother couple being the first concern. (See Chap. 18.)

2.5 Drug-Drug Interactions (DDIs)

Drug-drug interactions involving lithium arise from pharmacodynamic and/or PK interactions. In this section, we will focus on DDI of PK origin

that affect lithium serum concentrations. As lithium is absorbed well by the gastrointestinal tract, not metabolized, not bound to plasma proteins and almost entirely eliminated from the body through renal excretion, the major DDIs of PK origin are due to modifications of lithium renal glomerular filtration and/or tubular reabsorption. Competition between sodium and lithium for their tubular reabsorption processes is also a critical key element for lithium renal excretion, and drug-induced sodium depletion is one of the main mechanisms modifying lithium renal clearance.

2.5.1 Drugs That Decrease Lithium Clearance

2.5.1.1 Thiazide and Thiazide-Like Diuretics

Thiazide and thiazide-like diuretics (chlorothiazide, hydrochlorothiazide, bendroflumethiazide, chlorthalidone, indapamide, methyclothiazide, metolazone, polythiazide) are inhibitors of sodium reabsorption in the distal tubules. The mechanism by which lithium serum concentrations are potentially increased with co-medication of these diuretics is directly linked to a compensatory up-regulation of sodium (and thus lithium) reabsorption in the proximal tubules. This has been clearly demonstrated for chlorothiazide, which reduces the renal clearance of lithium by 40–70 %, depending on the diuretic doses. Co-medication of lithium (300 mg of lithium carbonate) alone and with chlorothiazide (500 mg/day for 1 week) was studied in healthy volunteers. Chlorothiazide increased lithium plasma concentration by 26.2 % and decreased renal lithium clearance by 26.5 % (Poust et al. 1976). Subsequently, it was reported in healthy volunteers (Crabtree et al. 1991) that hydrochlorothiazide (25 mg twice daily) in combination with lithium for 5 days increased average lithium serum concentrations by 23 %. Therefore, DDI of lithium with thiazide diuretics has been extended to other thiazide and thiazide-like diuretics even in the absence of ad hoc clinical studies. As a general rule, clinicians reduce (usually halve) the dose of lithium once a thiazide diuretic is added to the medication regimen, and serum lithium concentrations should therefore be more closely monitored. Another clinical approach may simply be to avoid these diuretics in patients with cardiac disorders, as so many alternatives are now available on the market for this indication.

2.5.1.2 Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) and Angiotensin-Receptor Antagonists

Inhibitors of ACE are drugs widely used in the treatment of hypertension and heart failure and as protective agents against renal failure diabetes mellitus. The effect of ACE inhibitors on lithium renal clearance is variable and reports on toxicity have been less common than with thiazide diuretics.

However, in the early 1980s, several case reports evidenced an increase in lithium serum concentrations together with lithium toxicity once co-medication with ACE inhibitors (enalapril, captopril, lisinopril) was initiated in the following days or weeks. This has been reviewed thoroughly by Lehmann and Eberhard, while the molecular mechanism of the DDI remains poorly understood (Lehmann and Ritz 1995). A decrease in aldosterone plasma levels observed in patients treated with lithium may induce sodium depletion and thus lithium retention. DDI between enalapril and lithium has been studied in the only prospective study analysing the effect of enalapril for 10 days on lithium serum concentrations in nine healthy volunteers. However, only one patient exhibited a 31 % increase in lithium serum concentrations when enalapril was added, whereas there was no statistical difference for the other eight patients (DasGupta et al. 1992). Another longitudinal case-control study of 20 hypertensive patients previously stabilized on lithium therapy evaluated the effect of ACE inhibitors (lisinopril, enalapril and captopril) on steady-state lithium concentrations and lithium toxicity signs. After initiation of the ACE inhibitor, steady-state lithium concentrations increased by 36.1 %, and four patients presented symptoms suggestive of lithium toxicity (Finley et al. 1996). The clinical significance of this DDI between lithium and ACE has been reported in a population-based study that included 413 patients admitted to hospital at least once for lithium toxicity. A dramatically increased risk of lithium toxicity was observed within a month of introducing an ACE inhibitor (Juurlink et al. 2004). Several case reports have also described potential DDI between angiotensin-2 receptor antagonists (losartan, valsartan, telmisartan).

2.5.1.3 Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)

As for ACE inhibitors, the mechanism of action of this DDI remains poorly understood. The possible main mechanism by which NSAIDs increase serum lithium concentrations is directly linked to the inhibition of cyclooxygenase (COX) in the kidney reducing the plasma levels of prostaglandin E₂ (PGE₂). Reduction in PGE₂ levels by NSAIDs decreases the renal blood flow and subsequently the glomerular filtration rates of lithium; it may concomitantly mediate sodium retention as well as that of lithium. Furthermore, micropuncture experiments showed that dosing rats with indomethacin increased the reabsorption of lithium in loop of Henle; this latter effect might be another mechanism by which NSAIDs lower lithium renal excretion (Boer et al. 1993). The effect of NSAIDs on lithium clearance was reported for the first time at the end of the 1970s, where indomethacin increased plasma lithium concentrations by 59 % in three psychiatric patients and by

30 % in four volunteers (Frölich et al. 1979). Diclofenac produced a similar effect, decreasing lithium renal clearance by 23 % and increasing lithium plasma levels by 26 % in women treated with lithium (Reimann and Frölich 1981) – in contrast to aspirin and sulindac, which had no effect (Ragheb and Powell 1986; Reimann et al. 1983). Other NSAIDs have also been investigated for their effect on serum lithium concentrations. Several case reports and clinical studies have reported that naproxen (Ragheb and Powell 1986), piroxicam (Kerry et al. 1983) and selective inhibitors of COX-2 such as celecoxib (Slørdal et al. 2003) and rofecoxib (now withdrawn from the market) (Lundmark et al. 2002) increased serum lithium concentrations.

2.5.2 Drugs That Increase Lithium Clearance

2.5.2.1 Acetazolamide

Acetazolamide decreased sodium, bicarbonate and chloride reabsorption in the renal tubules following inhibition of carbonic anhydrase. The renal excretion of lithium was thus also increased from 19.6 % to 31.4 % in healthy volunteers co-treated without and with acetazolamide, respectively (Colussi et al. 1989). In humans the effect of acetazolamide has been attributed to its actions within the proximal renal tubules where it inhibits both sodium and lithium reabsorption as demonstrated in a micropuncture study in rats (Fransen et al. 1993).

2.5.2.2 Osmotic Diuretics

The increase in lithium renal excretion by osmotic diuresis was reported early in the 1970s in dogs and humans (Obek 1972; Thomsen and Schou 1968). A possible mechanism of action involves the creation of a gradient in the renal tubules that facilitates water and sodium and lithium ion excretion. This DDI has been clearly reported by Noormohamed and Lant (1995), showing that lithium renal excretion can be increased by the infusion of mannitol.

2.5.2.3 Methylxanthine Diuretics

Several studies have reported that methylxanthines (aminophylline, theophylline, caffeine) can increase lithium excretion rate by altering sodium disposition in the kidneys. The ability of theophylline to increase lithium renal excretion was first documented by Perry and colleagues (1984). Despite considerable inter-subject variability, they showed a mean increase of 30 % in the renal excretion of lithium with the addition of theophylline. The results of this first study were later confirmed in another study enrolling ten normal subjects who received lithium twice daily for 1 week and were then infused with either normal saline or theophylline. The authors showed that

theophylline infusions increased lithium clearance by 51 % (Holstad et al. 1988), suggesting that this procedure may even be used to increase lithium elimination in lithium intoxication; but the high incidence of adverse effects of this medication compromised its use in this indication, and haemodialysis remains today the established procedure to enhance lithium elimination (Scharman 1997). The effect of methylxanthine caffeine has also been studied in a few studies. The first study reported that, with a single dose of lithium, caffeine evoked a possible increase in lithium elimination (Thomsen and Schou 1968). As chronic caffeine consumption may increase lithium renal elimination, abrupt caffeine withdrawal may rapidly decrease lithium blood levels. Despite high interindividual variability, a clinical study reported that lithium blood levels increased significantly (by 24 %) in 73 % of the patients included in the study when caffeine was eliminated from the diet. The clinical significance of this interaction remains unclear, and there are no case reports supporting the idea that caffeine withdrawal may precipitate worsening of psychiatric symptoms in bipolar patients treated with lithium.

2.5.3 Drugs with Variable Effects on Lithium Clearance

2.5.3.1 Loop and Potassium-Sparing Diuretics

Since lithium reabsorption mainly occurs in the proximal tubules, it is likely that diuretics affecting sodium and water exchange in the loop of Henle and in the distal tubules may have only small effects on the proximal reabsorption of lithium. However, small amounts of lithium are also reabsorbed in the loop of Henle, suggesting that loop diuretics such as furosemide may also decrease lithium renal clearance (Atherton et al. 1991). A micropuncture study in rats revealed means of fractional lithium excretion of 0.23 and 0.40 in the control- and furosemide-treated animals, respectively. Furthermore, no significant lithium reabsorption occurs in nephron segments beyond the loop (Shirley et al. 1992). Furosemide was the first loop diuretic demonstrated to be weakly involved in DDI with lithium. A statistically non-significant decrease in lithium renal excretion of 11 % has also been reported in six human volunteers co-medicated with lithium and furosemide compared to subjects medicated with lithium alone (Thomsen and Schou 1968). Conversely, chronic treatment with furosemide in hypertensive patients showed a 5 % decrease in lithium serum concentrations, suggesting that the effect of furosemide on lithium renal excretion is not immediately apparent (Saffer and Coppen 1983). However, initiation of a loop diuretic has been associated with increased risk of lithium toxicity in a large clinical study with more than 10,000 elderly patients. The relative risk of lithium toxicity was 5.5 within 1 month after the initiation of loop diuretic medication (Juurlink et al. 2004). In conclusion, because of

conflicting reports on the effect of loop diuretics on lithium renal excretion, the potential clinical significance of this DDI is not clear but warrants careful lithium TDM.

The effect of potassium-sparing diuretics is no clearer than that of loop diuretics. These diuretics, acting exclusively in the distal tubules and collecting tubes, may have a weak effect on proximal reabsorption of lithium. Amiloride is the first-choice treatment of lithium-induced diabetes insipidus and has been evaluated for its capacity to alter lithium renal excretion. In a micropuncture study conducted in rats, amiloride did not modify lithium renal clearance (Walter et al. 1995). The absence of the effects of amiloride on lithium renal excretion was confirmed using sodium-depleted meals in human volunteers co-treated with lithium and amiloride (Bruun et al. 1989). The possible presence of lithium transport beyond the proximal tubule was also examined by measuring lithium excretion after the administration of triamterene, another potassium-sparing diuretic, exclusively acting in the cortical collecting tubule. Triamterene (100 mg orally) increased lithium renal clearance slightly, by 30 %, in eight healthy volunteers. Similarly, two studies also evidenced the small effect of spironolactone on the renal excretion of lithium such that spironolactone increased, the renal excretion of lithium, but the change was not statistically significant (Baer et al. 1971; Thomsen and Schou 1968).

2.6 Specific Populations

2.6.1 Children and Adolescents

Several years after lithium was introduced as a treatment for adult patients with bipolar disorder, it was proposed as a treatment for affective disorders in children and adolescents (Tueth et al. 1998). Lithium PK in children was first reported by Vitiello and colleagues (1988). The PK in both serum and saliva of a single oral dose of lithium carbonate 300 mg was investigated in nine children aged from 9 to 12 years. Lithium PK was best described by a bi-exponential profile, as already reported in adults. The mean elimination half-life was 17.9 h in the serum and similar in the saliva. Lithium levels were 2.8 times higher in the saliva than in the serum, with a saliva/serum lithium concentration correlation coefficient of 0.93. The PK of lithium in children thus had the same features as in adults, with a trend towards a shorter elimination half-life due to a higher total clearance as expressed per kilogram. This shorter elimination half-life is mostly due to a higher lithium renal excretion clearance. A more recent population PK study with many covariates (Findling et al. 2010) evaluated the PK of lithium in children and adolescents (39 subjects from 7 to 17 years old) suffering bipolar I disorder

after administration of 600 or 900 mg lithium carbonate as immediate-release capsules. The PK of lithium was also best described using a two-compartment model with a lag time and first-order absorption rate constant. Lithium clearances did not vary systematically with age group, dose, sex or creatinine clearance. A positive correlation was observed between clearance and volume of distribution parameters and total body weight, fat-free mass and BMI. In conclusion, this study showed that children have a shorter elimination half-life and greater clearance compared with adults; thus, steady-state lithium serum concentrations will be achieved in children more rapidly and at lower levels than in adults. Therefore, in children, the dose required may be higher in milligrams per kilogram than that used in adults and might be adapted according to body weight: for children <20 kg and >20 kg, the FDA recommended dose is 300 mg and 600 mg or 900 mg, respectively, with an adapted dose regimen based on steady-state plasma levels as in bipolar adults. The therapeutic range of serum lithium concentrations is equal to that in adult patients, i.e. 0.9 ± 0.3 mmol/L (Geller et al. 1998; Kowatch et al. 2000).

2.6.2 Elderly Patients

For all prescriptions for elderly patients, it is necessary to know the impact of age on PK. In the case of lithium, the patient response may be modified by three age-related clinical conditions (Sproule et al. 2000): physiological changes, comorbidities and co-medications. Major changes between a younger adult population (<50 years) and elderly patients were observed regarding PK parameters of lithium:

- A lower dose administered to elderly patients provides a serum concentration ranging from equivalent to that in adults to values increased by 20–40 % (aged >70 versus <50 years) (Hewick et al. 1977; Vestergaard and Schou 1984). This is confirmed by the ratio of lithium dose to lithium serum concentration in elderly patients, which was lower than that in the youngest group (mean age 70.1 ± 4 years with a ratio of 0.37 ± 0.11 versus two younger age groups with mean ages of 34.9 ± 7.2 and 53.0 ± 5.6 with a ratio 0.58 ± 0.15) (Greil et al. 1985). In contrast, oral absorption of lithium was not altered in elderly patients in terms of both rate and extent.
- Volume of distribution was modified following several physiological changes such as increase in body fat together with a decrease in total body water and dehydration. Due to the hydrophilic property of lithium, this causes a decrease in the volume of distribution of lithium as previously reported (Lehmann and Merten 1974), where an age-

related reduction in volume of distribution of 23 % was found in patients aged from 52 to 65 years as compared to younger patients aged from 23 to 28 years.

- Renal lithium clearance also decreased linearly with age-related decreases in creatinine clearance with a 60 % reduction in older patients aged from 52 to 65 years compared to younger patients aged from 23 to 28 (Lehmann and Merten 1974), together with a prolonged half-life (Chapron et al. 1982).

Some key studies are summarized in Table 2.1. The impact of co-medications is well explored and all drugs that altered the renal function in elderly patients might be involved in DDI with lithium (Shulman and Herrmann 1999; Young et al. 2004). (see Sect. 2.5).

2.7 Neuropharmacokinetics

Lithium is a widely used first-line treatment for bipolar disorder that is thought to have neuroprotective properties; however, its therapeutic mechanisms of action are still largely unknown, although it is presumed to act on intracellular targets. Interestingly, even at adequate serum levels, about half of patients do not respond to lithium therapy (Soares et al. 2001), indicating that the correlation between serum and brain lithium concentrations and clinical effect might be weak or nonexistent (Grandjean and Aubry 2009a; Kato et al. 1994, 1996; Komoroski 2005; Riedl et al. 1997; Sachs et al. 1995). In this section, we don't consider the variability factors from a pharmacodynamic point of view that may also explain discrepancies between serum lithium levels and CNS effects.

Since the magnitude of the pharmacologic effect and side effects of a drug depends on the concentration at receptor sites in the target tissue, the brain lithium concentration is of great interest, although, to date, lithium PK in the brain is not well understood. Nevertheless, it differs from that in other organs and tissues (Komoroski et al. 1997).

In dynamic studies, a rise of brain lithium concentration occurred after a 24-h delay compared to the rise in serum, red blood cells, muscle or CSF, suggesting that the rate of lithium transfer from blood to CSF across the blood-CSF barrier (BCSFB) is faster than that occurring at the blood-brain barrier (BBB) (Hillert et al. 2012; Komoroski et al. 1990; Renshaw et al. 1986). The brain concentrations and mean brain-to-serum ratio of lithium for maintenance treatment in bipolar patients are around 0.2–0.3 mEq/L and 0.80 ± 0.19 , respectively (Grandjean and Aubry 2009a; Komoroski 2005). The half-life for lithium is 28 h in the human brain, longer than the serum elimination half-life (16 h), suggesting that lithium is released more

slowly from the brain into the blood (Girard et al. 2001).

Lithium distribution, first determined by endogenous measurements in the brain tissue from human autopsies or animals, is heterogeneous: some reports are of relatively small variations of 20–30 %, while others found large differences among different regions, without brain phosphorus and intracellular pH influence (Kato et al. 1993). Human samples have shown levels to be consistently highest in the midbrain and occipital cortex and typically lowest in the pons and in the white matter located at the centrum semiovale (Francis and Traill 1970; Spirtes 1976; Wittrig et al. 1970). Similarly, rat studies have shown both insignificant (Ho et al. 1970) and significant (Ebadi et al. 1974; Edelfors 1975; Mukherjee et al. 1976; Nelson et al. 1980) differences in brain lithium regional distribution following acute and chronic administration. Some researchers conducted short-term experiments that indicated high lithium concentrations in the basal ganglia, neocortex and putamen and low levels in the pons, medulla, cerebellum, spinal cord and white matter structures. Intermediate levels were found in the thalamus, hypothalamus, septal nuclei, dentate gyrus, hippocampus and substantia grisea centralis (Ebadi et al. 1974; Mukherjee et al. 1976; Nelson et al. 1980). Moreover, monkeys given lithium orally for 3–6 weeks once daily (Spirtes 1976) had the highest concentrations in the anterior thalamus and head of the caudate nucleus; the lowest levels were in the spinal cord, cerebellum and cortical tips (frontal and temporal poles) and intermediate levels in the same structures as previously demonstrated in rat studies.

These previous results were confirmed using ^7Li magnetic resonance spectroscopy (Renshaw and Wicklund 1988). Furthermore, lithium distribution appears to differ after chronic administration compared to acute administration (Ramaprasad 2004; Sandner et al. 1994). Thus, chronic lithium administration may culminate in brain tissue accumulation as shown by lithium levels in brain homogenate, which are significantly higher than in CSF or dialysates after 24 h and 3 weeks in rats (Hillert et al. 2012). Such accumulation has been speculated to cause switching from depression into mania (Kato et al. 1992). This phenomenon of lithium accumulation has been ascribed to lithium's binding to intracellular proteins or other structures, as well as to saturation/ion competition or fewer efflux transport mechanisms at the plasma membrane.

As for many other physiological inorganic ions (e.g. sodium, potassium), the intrinsic plasma membrane permeability of lithium is very low. However, depending on the type of cell, the expression of some specific proteins embedded in the plasma membrane is capable of transporting inorganic ions across the membrane providing specific but rate-limiting ion movement. Such channel- and/or carrier-mediated systems involved in lithium

membrane permeability still need to be investigated in brain cells. Because of shared physico-chemical features with sodium, lithium is thought to utilize sodium/organic or inorganic co-transporters – observed in a primary culture of cortical neuronal mouse cells (Komorowski 2005; Wada et al. 2006). The molecular mechanisms involved in lithium transport in the body, and particularly in brain cells, need to be fully elucidated; however, the importance of such molecular transport mechanisms has been recently underscored by a clinical pharmacogenomics study that shows SLC4A10, a sodium/carbonate (NBC, SLC4 family) transporter expressed at least at the BCSFB, is involved in the lithium response (Rybakowski 2013). Although to date no data have been published on the role of the sodium/proton transporter (NHE, SLC9 family), this may also be involved in lithium brain movement by analogy with lithium renal excretion.

2.8 Therapeutic Drug Monitoring (TDM) for Lithium

2.8.1 The Justification for TDM

The oral dose of lithium necessary to obtain recommended serum concentrations can vary from 450 to 1,300 mg/day, depending on the individual (Grandjean and Aubry 2009a). This implies that an appropriate dose has to be determined for each patient, and there must be regular TDM of lithium blood levels. Close monitoring of lithium concentrations helps to achieve this individualization of treatment, and the administration of an adequate dose regimen ensures prophylaxis of psychiatric symptoms while minimizing the risks of relapse and toxicity. The wide interindividual variation in renal clearance of lithium and response to treatment complicates its therapeutic use by clinicians. In addition, a great number of factors contribute to interindividual variations of lithium PK parameters (see Sect. 2.4). Serum lithium concentration should thus be checked, and the lithium dose should be adjusted to obtain the desired range after initiation of lithium therapy, after any change in lithium dose, when renal function has been altered and/or when there has been intercurrent disease or any change in co-medication that may affect lithium PK. The lithium level should be determined when a steady state has been reached, usually 5–7 days after initiation, or dose adjustment, as its terminal plasma half-life is close to 1 day (Yatham et al. 2005).

2.8.2 The Administration of Lithium

2.8.2.1 The Influence of Pharmaceutical Form on PK

Lithium salts are available in a variety of forms (carbonate, citrate, chloride, acetate and sulphate) (see Chap. 1). These salts are present in either

immediate- or sustained-release pharmaceutical formulations (see Sects. 2.3.1.1 and 2.3.1.2). To avoid high C_{\max} and potential adverse effects, the sustained-release formulations are the mostly widely used; especially in Europe (Mitchell 2001). The nature of lithium salts and formulations influences the PK parameters such as T_{\max} , C_{\max} and absorption half-lives. However, under steady-state concentrations, C_{\min} measured 12 h after the last administration of lithium and AUC are similar whatever the form of lithium. It is worth noting that in the majority of PK studies, immediate-release lithium carbonate has been administered (Thornhill 1978).

2.8.2.2 Initiation of Lithium Therapy

Lithium has a relatively narrow therapeutic index that requires finding a suitable balance between achieving effectiveness and avoiding adverse effects. The most widely used method to initiate lithium therapy is the empirical titration method (Sienaert et al. 2013); here, lithium is started at low daily divided doses, and serum levels are determined once steady-state concentrations have been reached, usually 3–7 days after initiation of treatment. The daily dose is then adjusted with gradual increments to reach the desired serum level.

2.8.3 Optimal Dosage and Administration Schedule

The administration schedule can also influence the efficacy and tolerability of lithium therapy and it should be chosen carefully. The classic schedule is to prescribe lithium twice daily or, less commonly, three times daily. A twice-a-day regimen is well established with the sustained-release preparations, and there is little justification for a three-times-daily regimen, especially because midday dose compliance is usually poor. A multiple-dose schedule is thought to produce a broader and lower peak in plasma lithium concentration with fewer adverse effects. For this reason, current recommendations advise that lithium should be administered in multiple divided doses. However, this regimen also produces a lower trough concentration, which could, in turn, make breakthrough symptoms more likely. The initial recommended daily dose is usually 450–900 mg, depending on age and body weight. The lithium dose should be adjusted after 1 week to obtain the desired serum concentration. The usual maintenance daily dose is 925–1,300 mg for patients aged <40 years, 740–925 mg for those aged 40–60 years and 550–740 mg for patients >60 years. To limit a rapid increase in lithium blood concentrations, an alternative schedule could be adopted by starting with a lower dose (200–300 mg/day) and then adjusting upwards week by week. This may necessitate waiting several weeks before the desired blood concentration is obtained, so delaying

the therapeutic benefit. However, the use of atypical antipsychotics in the acute management of severe manic and mixed episodes has rendered this time lapse before achieving an adequate therapeutic lithium level less important (Sienaert et al. 2013). Recently, the single daily dose schedule has been advised by an increasing number of specialists and is proposed as a viable option for administration. Since lithium exerts its therapeutic effects within the CNS, the brain-tissue concentrations of lithium determine its efficacy and tolerability. Yet Jensen and colleagues (1992) reported that no relationship was found between brain lithium concentration at 12 h and the form of lithium dosing schedule. Furthermore, a single daily dose regimen is associated with less polyuria, a reduction in permanent renal damage and better compliance. In addition, because lithium clearance is lower overnight, it has been suggested that this dose regimen could be reduced up to 25 % (Malhi and Tanious 2011). However, less frequent administration regimens have been tested and shown not to maintain prophylactic efficacy against recurrent episodes of bipolar disorder, with reports of higher relapse rates and shorter time to relapse (Jensen et al. 1996a, b).

2.8.3.1 Optimal Plasma Lithium Concentrations

For initiation of lithium therapy de novo, available worldwide guidelines indicate that a target plasma concentration of 0.6–0.8 mmol/L seems to be a reasonable compromise. The French HAS guidelines (<http://www.has-sante.fr/>) recommend achieving and maintaining concentrations of around 0.5–0.8 mmol/L for immediate-release forms and 0.8–1.2 mmol/L for sustained-release forms, with close monitoring of adverse effects. In comparison, the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) advocates a relatively narrow range for plasma concentrations (0.6–0.8 mmol/L) (Goodwin and Goldstein 2003), whereas the American Psychiatric Association (APA) recommends a gradual titration to achieve 0.5–1.2 mmol/L (APA 2002). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) advises a higher range (0.8–0.9 mmol/L). The reason for these slight disparities in the optimal lithium concentration is a difference in emphasis between each of the preceding guidelines: either on the prophylaxis and absence of adverse effects and toxicity that low concentrations (0.4–0.6 mmol/L) are reported to offer (Severus et al. 2008) or on the necessity to avoid manic episodes that concentrations above 0.8 mmol/L can ensure (Malhi et al. 2012).

2.8.4 Maintaining Lithium Treatment

Once steady state has been achieved, the recommended interval for routine serum checking varies from 6 to 12 weeks to 6 months in stable patients.

Recommended lithium concentrations at this stage (when lithium is used for prophylaxis) are far from well established. Recent studies suggest that titration of lithium plasma levels should be guided according to the symptomatic profiles of patients. CANMAT advocates lithium plasma levels of 0.6–0.8 mmol/L for maintaining lithium therapy, while APA guidelines suggest that lower levels of 0.4–0.6 mmol/L may be sufficient and that higher concentrations (0.8–1.0 mmol/L) are only necessary to control mania-prone patients. On the other hand, there is a consensus that 0.4 mmol/L is the minimum plasma level to ensure prophylaxis with low risk of relapse. This was confirmed by Severus and colleagues, who have shown that depression-prone patients are likely to benefit from prophylactic lithium levels at 0.4–0.8 mmol/L, whereas those predisposed to mania need higher levels at 0.6–1.0 mmol/L (Kleindienst et al. 2007; Severus et al. 2008).

2.8.4.1 The ‘Lithiumeter’

On the basis of clinical guideline recommendations and recent studies, Malhi and colleagues (2011) have coined the term ‘lithiumeter’ and suggested a visual scale for gauging optimal lithium plasma levels for the treatment of bipolar disorder (see Appendix 3).

2.8.4.2 Lithium Dosage Prediction and Pharmacokinetic-Based Therapeutic Adjustment

Initial lithium dosage is most often calculated via empirical methods and then titrated on the basis of serum lithium determinations to achieve appropriate concentrations. However, this method often requires the hospitalization of patients for 3–7 days, the necessary delay to reach steady state. To shorten the process of dose titration, several authors have developed PK methods for predicting individual dosage requirements with varying degrees of success. As lithium is exclusively excreted by the kidneys, it is possible to estimate the daily dose of lithium required to obtain a desired blood concentration by using the renal clearance of lithium. However, Sienart and colleagues (2013) have critically reviewed a great number of a priori methods that propose a model for initiating lithium based upon the patient’s characteristics and ‘test-dose’ based methods. They state that, although the empirical titration method is not quick, ‘faster’ methods remain understudied and cannot be recommended for clinical use.

2.9 Summary

Since lithium was first marketed 70 years ago, its peripheral PK, together with variability factors, has been extensively investigated leading to a degree of consensus in guidelines for its practical use throughout the world. Lithium

is absorbed relatively well with few variability factors altering its absorption. Lithium is mainly distributed within body fluids and eventually eliminated by renal excretion. Most of the variability factors affecting lithium PK are those modifying its volume of distribution (age, body weight and pathophysiological situations) and its renal clearance (age, body weight and DDI). These factors of variability have to be fully understood by clinicians to avoid non-response or, conversely, adverse effects and severe toxicity. Systematic and routine TDM is therefore necessary to maintain lithium serum concentrations within the narrow therapeutic window.

While the peripheral PK of lithium has been extensively studied, lithium PK in the CNS, the compartment in which its actions take effect, remains poorly investigated. New imaging techniques such as MRI may assist in finding its brain PK parameters. Furthermore, the mechanisms by which lithium is able to cross the brain barriers, including the BBB and the BCSFB, are still unknown. Further study of the channels and/or transporters implicated in the membrane transfer of lithium through these barriers is needed, similar to the studies that have been conducted in the kidneys to understand renal clearance and variability factors. Finally, we have yet to build an understanding of how lithium exhibits a different PK in the brain compared with blood PK, and how these brain concentrations are linked to its effect through PK-PD relationships. Taken together, such novel insights will undoubtedly improve our understanding of the pharmacology of lithium and may enable us to diagnose (or predict) which patients will, or will not, respond to lithium therapy.

References

- Altamura AC, Gomeni R, Sacchetti E, Smeraldi E (1977) Plasma and intracellular kinetics of lithium after oral administration of various lithium salts. *Eur J Clin Pharmacol* 12:59–63 [PubMed]
- Amdisen A (1977) Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics of lithium. *Clin Pharmacokinet* 2:73–92 [PubMed]
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002;159(4 Suppl):1–50
- Arancibia A, Corvalan F, Mella F, Concha L (1986) Absorption and disposition kinetics of lithium carbonate following administration of conventional and controlled release formulations. *Int J Clin Pharmacol* 24:240–245

Annexe III : Protocole du programme hospitalier de recherche clinique AOR14096 PopKLi



AOR14096-SPORTICHE

PHRC INTERREGIONAL 2014

I. INFORMATIONS GENERALES

Investigateur coordonnateur :

 Prénom et Nom : Sarah SPORTICHE
 Fonction (PU-PH, PH, CCA, ...) : PH

Responsable Scientifique (si nécessaire) :

 Prénom et Nom : Frank BELLIVIER
 Fonction (PU-PH, PH, CCA, ...) : PUPH

Titre du projet : Etude de Pharmacocinétique de population du lithium à libération prolongée dans les troubles bipolaires
Hôpital : Fernand WIDAL
Service : **Psychiatrie**

Pôle : Neurosciences

Chef de Service : Pr Frank BELLIVIER

Chef de Pôle : Pr Ph HERMAN

Promoteur souhaité : AP-HP
Méthodologiste (prénom, nom) : France MENTRE

URC / DRCI impliquée : URC du GH SLS-LRB-FW, site Saint Louis

Si votre projet utilise des médicaments, indiquez s'ils correspondent aux critères ci-après :

- besoin d'une forme pharmaceutique ou d'un dosage spécifique (ex : pédiatrie) : oui non
- médicament sans AMM : oui non
- importation d'un pays tiers : oui non
- placebo fourni par un industriel : oui non

Le projet a déjà été présenté à un appel à projets : oui non

si oui, joindre les réponses argumentées aux expertises de la dernière soumission avec prise en compte des remarques émises par les évaluateurs.

Impact potentiel des résultats attendus sur la prise en charge des patients (*maximum 300 mots*)

Le trouble bipolaire (TB) est un trouble fréquent et sévère de l'humeur (2% de la population générale, 7ème cause de handicap, débutant dans 50% des cas avant 21 ans). Il est caractérisé par un fort risque suicidaire et un taux élevé de récurrences (80% de rechutes 2 ans après un épisode majeur, malgré le traitement prophylactique). Le lithium (Li) a une action anti-suicidaire propre et constitue le traitement prophylactique de référence. Cependant, en l'absence de marqueur prédictif disponible, l'évaluation de cette efficacité prophylactique nécessite au minimum 2 ans de traitement continu alors que 40% des patients traités n'ont pas un cours évolutif de la maladie amélioré et que pour 30% l'amélioration n'est que partielle. Cette variabilité de la réponse au Li pourrait être liée à des connaissances insuffisantes de la pharmacocinétique de la forme carbonate retard du Li (Li LP), la plus utilisée actuellement.

L'objectif est de pouvoir prédire plus précocement le profil de réponse prophylactique de chaque patient. Cette recherche s'inscrit dans le cadre des études conduites dans notre unité pour identifier les facteurs associés à la variabilité de la réponse au Li. Plus précisément, les objectifs que nous poursuivons devront permettre de :

- Caractériser la variabilité inter- et intra-individuelle du Li LP avec identification des facteurs prédisposant.
- Connaître les valeurs des concentrations plasmatiques et érythrocytaires (ASC, Cmin, Cmax) qui permettraient de mieux prédire la réponse et donc d'adapter plus rapidement la stratégie prophylactique.

Cette étude constitue une étape préalable indispensable pour pouvoir concevoir un essai plus large comparant les modalités de prescription actuelles avec une modalité thérapeutique guidée par les paramètres PK.

Investigateur Coordonnateur

Responsable de l'URC / la DRCI

Nom

signature

AOR14096_SPORTICHE_20140704

II. Projet Scientifique

- il devra décrire les aspects scientifiques et pratiques : état de l'art => hypothèse => objectifs (I et II) => critères d'évaluation (I et II) => statistique ; choix de la population (critères d'inclusion / non inclusion), justification de l'inclusion de personnes spécialement protégées, modalités de recrutement des patients, prise en charge pratique, éléments de calendrier du projet, du suivi du patient. Il devra distinguer les spécificités de la recherche par rapport à la prise en charge habituelle du patient => bibliographie

1) Rationnel de l'étude, justification et intérêt de la question

Le trouble bipolaire (TB) est une pathologie neuro-développementale fréquente (1 à 3% de la population) qui débute avant l'âge de 21 ans pour la moitié des sujets atteints et dont le taux de handicap est majeur (Bellivier et al., 2011; Geoffroy et al., 2013). La sévérité et le mauvais pronostic de cette maladie sont en partie liés à un taux élevé de récurrences des épisodes de l'humeur avec en moyenne 70 à 80% de rechutes en moyenne 2 ans après un épisode majeur et ce malgré le traitement (Price and Heninger, 1994; Maj et al., 1995). Le lithium (Li) est le traitement de référence et de première ligne pour la prévention de ces rechutes (Goodwin, 2009; Grunze et al., 2009, 2010; Yatham et al., 2009). C'est également le seul traitement qui a montré une efficacité dans la prévention du risque suicidaire (Yerevanian and Choi, 2013; Cipriani et al., 2013). Enfin, le Li a montré une efficacité dans la réduction du risque de mortalité toutes causes confondues chez des sujets souffrant de TB (Müller-Oerlinghausen et al., 1992).

Les études observationnelles montrent qu'environ un tiers des patients avec TB et traités par Li présentent une rémission complète des troubles après cinq à dix ans (Maj et al., 1998; Rybakowski et al., 2001; Garnham et al., 2007). Il n'existe cependant pas de marqueur prédictif fiable de la réponse au Li qui pourrait aider à identifier ce tiers de patients possiblement excellents répondeurs (Smith et al., 2010, Geoffroy et al., 2014). Ces mêmes études indiquent aussi que 40% des sujets traités par Li ne présentent pas un cours évolutif amélioré de la maladie malgré une bonne observance. En termes de réponse prophylactique, il n'existe pas de définition consensuelle de la durée nécessaire de traitement, les différentes études évaluent des périodes de 6 mois à plus de dix ans (Peselow et al., 1994, Maj et al., 1998; Rybakowski et al., 2001) mais les critères des classifications de la réponse prophylactique au Li retiennent majoritairement une durée minimum d'exposition de deux ans pour pouvoir juger de l'effet préventif. L'échelle d'Alda, développée spécifiquement pour évaluer rétrospectivement la réponse prophylactique au Li considère ce seuil de deux ans comme durée la plus fiable (Grof et al., 2002).

Ainsi, à l'heure actuelle, en l'absence de marqueur prédictif disponible, alors que 40% des patients traités n'auront pas un cours évolutif de la maladie amélioré, l'évaluation de cette efficacité prophylactique ne peut se faire qu'au bout de 2 ans de traitement continu. Notre objectif est donc de pouvoir mieux comprendre cette variabilité importante de la réponse au Li prophylactique, 40% de non répondeurs, 30 % de très bons répondeurs et 30% de répondeurs partiels. Notre hypothèse est que cette variabilité de la réponse, pourrait être en rapport avec une variabilité pharmacocinétique mal connue, en particulier en ce qui concerne la forme carbonate journalière à libération prolongée du Li (Li LP), aujourd'hui la plus utilisée.

Pour estimer l'exposition au Li, les études de pharmacocinétique (PK) du Li à libération immédiate retiennent la concentration sanguine (ou lithiémie) minimale (C_{min}, dite « concentration résiduelle ») à 12h de la dernière prise, plus ou moins une demi-heure, pour un traitement administré en deux prises de Li par jour pendant au moins 48 h (Amdisen, 1977). Ces études sont cependant anciennes et aucune d'entre elles n'a permis d'identifier d'autres paramètres PK utilisables en routine clinique (Sproule, 2002). Ainsi, les études de PK de population du Li, réalisées chez l'adulte, observent que la clairance du lithium est comprise entre 1 à 2 litres/heure et que la demi-vie est entre 17 et 27 heures (Gaillot et al., 1979; Hunter, 1988; Lehmann et al., 1988; Jermain et al., 1991; Yang et al., 1991; Chen et al., 2000; Türck et al., 2000). Les covariables principales qui expliquent le maximum de variance de la clairance du Li sont l'âge, le poids total surtout en lien avec l'indice de masse maigre, ainsi que la concentration de créatinine dans le sérum ou sa clairance (Jermain et al., 1991; Yukawa et al., 1993).

Mendels et Frazer, dès 1973, ont proposé l'utilisation de la concentration érythrocytaire de Li (considérée comme représentant la concentration intracellulaire de Li) à la place de la concentration plasmatique usuellement utilisée. En effet, ils ont rapporté une corrélation positive entre stabilisation thymique par Li et un rapport de la lithiémie érythrocytaire sur lithiémie plasmatique élevé (Mendels and Frazer, 1973). Mais cette corrélation entre le rapport concentration de Li érythrocytaire/plasmatique élevé et

la réponse au Li, a par la suite été contestée étant répliquée par certaines études et infirmée par d'autres (Rohayem et al., 2008). En conséquence, aucun consensus n'existe actuellement sur l'utilisation de ce ratio comme indicateur fiable d'une bonne réponse prophylactique au Li.

Par la suite, plusieurs auteurs ont tenté d'évaluer la relation entre la concentration de Li érythrocytaire et les effets secondaires/toxiques. Ainsi plusieurs auteurs rapportent que la neurotoxicité du Li (Dysken et al., 1979; Elizur et al., 1982; Olie et al., 1982) ou les changements électro-encéphalographiques (EEG) (Zakowska-Dabrowska and Rybakowski, 1973; Dassò et al., 1977), seraient davantage corrélés à la concentration du Li érythrocytaire que plasmatique. Pourtant il est également rapporté qu'une concentration érythrocytaire élevée n'est pas associée à une fréquence plus élevée de neurotoxicité (Worrall et al., 1975). Parallèlement, il a été observé que les patients présentant des effets secondaires (polyurie, polydipsie et tremblements), que des sujets exempts de tels effets, présentaient des concentrations érythrocytaires plus élevées de Li. Cette différence n'était pas observée si l'on comparait les deux populations, avec et sans effets secondaires, en termes de concentration plasmatique de Li (Hewick and Murray, 1976). Mais cette observation a été infirmée ultérieurement en ne montrant pas d'association entre les effets secondaires dus au Li et la concentration érythrocytaire (Ong, 1983). Il a pu même être retrouvé une corrélation inverse : la survenue d'effets secondaires du Li étant rapportée plus fréquente en cas de concentration diminuée de Li érythrocytaire (Johnston et al., 1979). Kato et al. ont proposé que ces résultats discordants pouvaient être en partie expliqués par une corrélation plutôt faible entre cette concentration érythrocytaire et la concentration cérébrale du Li (Kato et al., 1993). Ces mêmes auteurs ont par la suite pu obtenir des résultats intéressants et probablement plus fiables grâce à la spectro-IRM (Li-7 magnetic resonance spectroscopy) observant des corrélations entre les concentrations cérébrales mesurées par spectro-IRM du Li et les tremblements (Kato et al., 1996).

Les paramètres des quelques modèles PK des cinq études disponibles concernant le Li LP sont résumés dans le tableau suivant. Soulignons qu'aucune étude n'a évalué la forme retard en prise journalière qui est très majoritairement la plus utilisée aujourd'hui (Li Carbonate LP 400mg par 24 heures en une prise) et qui est la forme d'intérêt dans ce projet. Cette littérature rend ainsi difficile l'identification de marqueurs PK prédictifs opérationnels et utilisables en pratique clinique avec cette forme LP du Li. De plus, il faut souligner que la dose nécessaire pour obtenir des concentration plasmatiques dans la fourchette thérapeutique est également très variable d'un patient à l'autre, et est à ce jour imprévisible (Price and Heninger, 1994).

Récapitulatif des principales études pharmacocinétiques du Li à libération retardée (Li LP)

Population d'étude	Nombre de sujets	Molécule et Dose utilisée	Source	Paramètres pharmacocinétiques observés
-	-	Lithium carbonate LP 400 mg (par 24 heures)	Vidal© (annexe 1)	- Équilibre d'absorption entre 5 ^e et 8 ^e jour - Écrêtement du pic C _{max} = 0.35 mmol/l atteinte entre 2,5 et 6 H après administration orale. - Biodisponibilité de forme LP est moins élevée de 20 à 30% en prise unique mais identique en prises répétées (état d'équilibre). - V _d 0.8 l/kg - Demi-vie plasmatique = 24 H - Clair Li = 20% du DFG
Sujets sains	6	Lithium carbonate LP 400mg (par 12 heures)	Hunter 1988	C _{max} = 1.49 ±0.31 mmol/l T _{max} = 2.1 ±0.5 H T _{1/2} = 27.6 ±9.1 H V = 50.9 l CL/F= 1.25 ±0.4 l/H ASC (0-24) = 22.8 ±4.9 mmol/l/H
Sujets sains	11	Lithium carbonate LP 450 mg (par 12 heures)	Kristoff et al. 1986	Concentration de Li LP augmente de 15% lorsque Ibuprofène 400mg est introduit
Sujets sains	16	Lithium acetate 536 mg (par 12 heures)	Türck et al. 2000	-Concentration et ASC de Li LP augmente de 21% lorsque Méloxicam (anti-inflammatoire) 20mg est introduit - Paramètres du Li LP seul (moyenne géométrique): C _{pre,ss} =0.54 mmol/L, C _{max,ss} =0.97 mmol/L, ASC _{ss} =7.75 mmol/L/H, t _{max,ss} =1.5 H, C _{av} =0.66 mmol/L, C _{min,ss} =0.35 mmol/L, CL/F=30.2 mL/min, PTF=96%, A _e =14.0 mmol (100% of dose), CL _r =30.2

AOR14096_SPORTICHE_20140704

Sujets avec TB (dont 31 avec toxicité au lithium)	50	Lithium carbonate LP 400mg ou 200mg (par 12 heures)	EIDesoky et al. 2008	CL = 0.51 l/h avec 12.7% BSV, V1 (Fixé) = 15.2 L, Q (Fixé) = 7.44 L/h, V2 (Fixé) = 6.7 L
Sujets avec TB	42	Lithium LP citrate (par 24 heures)	Hoegberg et al. 2012	Comparaison Li carbonate IR et Li citrate Fr= 0.33 contre 0.33 V1 (L/kg)= 0.74 contre 0.74 ka (h)= 2.79 contre 0.75 f = 1.00 contre 0.85 D.S. (mM)= 0.0036 contre 0.006

* : moyenne, +/- déviation standard, LP: forme du Li à libération prolongée.

Au total, la littérature scientifique ne rapporte pas d'étude PK réellement contributive concernant la forme LP journalière du Li dont la fourchette thérapeutique, utilisée en pratique clinique et mesurée à 12h de la prise, est fondée sur des correspondances approximatives des lithiémies plasmatiques cibles du Li à libération immédiate (concentration résiduelle).

Un second volet important concerne l'étude du sujet malade traité par Li et des relations entre l'effet thérapeutique du Li (en aigu et en prévention de la rechute) et cette Cmin. Ainsi, de nombreuses études des liens pharmacocinétique – pharmacodynamie (PK-PD) du Li à libération immédiate ont testé cette relation avec des résultats parfois contradictoires (Sproule, 2002). La proportion de patients répondeurs au traitement prophylactique augmente proportionnellement avec l'augmentation de cette Cmin devant se situer autour de 0.8 -1.0 mmol/L (Sproule, 2002). Cependant, ces concentrations sont proches des concentrations toxiques (à partir de 1.5 mmol/L), ce qui contribue à une faible maniabilité du Li à libération immédiate (Simard et al., 1989). En dehors de ces connaissances générales, cette relation Cmin – effet thérapeutique est mal caractérisée. Par exemple, il est connu depuis longtemps qu'un certain nombre de patients sont répondeurs pour des concentrations infra thérapeutiques (autour de 0.4-0.7mmol/L) sans que l'on puisse les identifier a priori (Coppen et al., 1973). De plus, des symptômes toxiques ont pu être observé chez certains patients alors qu'ils présentent une Cmin se situant dans la fourchette thérapeutique recommandée (Sproule, 2002). Plusieurs paramètres modulant possiblement cette Cmin ont pu être identifiés : l'heure de la dernière prise, le nombre de prise de Li par jour et les caractéristiques physiologiques du sujet (dont l'état d'hydratation et la fonction rénale essentiellement) (Amdisen, 1977; Greil et al., 1985; Swartz, 1987). La Cmin peut ainsi varier de 0.4 mmol/L pour une dose identique ingérée sur 24 h selon que la délivrance s'est faite en une, deux ou trois prises. Or, il est démontré que les fluctuations de la Cmin, même minimes, peuvent avoir des conséquences importantes (efficacité et tolérance). Ainsi, une diminution de 0.2 mmol/L de la Cmin en traitement prophylactique a été associée à une augmentation significative du taux de rechute (Amdisen, 1977; Greil et al., 1985; Swartz, 1987). Enfin, des discordances entre les concentrations de Li plasmatiques et érythrocytaires peuvent exister chez certains patients et être source d'effets toxiques ou au contraire d'inefficacité (Frazer et al., 1973).

Un ensemble de travaux récents de PK de population tente d'identifier les équations qui pourraient être utilisées en clinique afin de prédire la dose de Li nécessaire pour un patient donné à partir d'un modèle et en fonction d'un paramètre rénale (estimé par la clairance de la créatinine) (Higuchi et al., 1988; Terao et al., 1999; Wright and Crismon, 2000; Chiu et al., 2007; Abou-Auda et al., 2008; Huang et al., 2008; Hoegberg et al., 2012). Bien que les auteurs de ces différents modèles proposent leur utilisation en pratique, ceux-ci comportent plusieurs limites et ne sont donc pas utilisés en routine. Tout d'abord, la plupart de ces études ne se concentrent que sur l'identification des paramètres PK de population et non sur l'étude de leur variabilité. De plus, la majorité des études ne considèrent que le Li à libération immédiate et non LP, voire ne précisent pas la forme utilisée mais seulement la posologie journalière (2 prises par jour le plus souvent). Néanmoins ces études de PK des populations sont intéressantes et proposent des profils de réponse. C'est ainsi que récemment Findling et collaborateurs ont démontré que la prise en compte du poids comme covariable dans leur modèle permettait de retrouver une PK chez l'enfant comparable à celle retrouvée chez l'adulte (Findling et al., 2010). Aucune donnée de ce type n'est disponible chez l'adulte.

Au total, les connaissances concernant le modèle PK et les relations PK-PD du Li LP paraissent largement insuffisantes : (i) Aucune étude PK contributive pour le Li carbonate LP 400mg par 24 heures (1 prise par jour) n'est disponible, (ii) la fourchette thérapeutique (mesurée à 12h) utilisée en pratique courante est fondée sur des correspondances approximatives avec les lithiémies plasmatiques

cibles du Li à libération immédiate (2 prise par jour) (concentration résiduelle), (iii) aucune étude PK-PD contributive n'a porté sur l'étude de l'efficacité prophylactique.

2) Originalité et caractère innovant

En l'absence de données valides, les principales originalités de ce projet tiennent à la réalisation d'une étude de pharmacocinétique de population faisant appel aux techniques modernes de modélisation ce qui permettra d'identifier les paramètres du modèle PK du Li LP, leur variabilité inter- et intra-individuelle ainsi que les facteurs influençant ces variabilités dont l'adhésion. Cette identification des paramètres du modèle PK pourrait améliorer la prise en charge des patients avec TB par une meilleure prédiction de la réponse prophylactique.

Une autre originalité tient au fait que nous étudierons de manière prospective pendant 2 ans la valeur prédictive de l'exposition PK à l'équilibre sur l'évolution de la maladie. Enfin, les bonnes pratiques de la recherche en matière de PK incitent à réaliser une collection biologique (Crettol et al., 2014). Cette étude permettra, pour la première fois, une caractérisation PK complète associée à une collection d'ADN. Cette étude constitue une étape préalable indispensable pour pouvoir concevoir un essai plus large comparant les modalités de prescription actuelles avec une modalité thérapeutique guidée par les paramètres PK. Ainsi, à plus long terme, cette recherche est la première étape qui permettra de définir un critère de substitution de la réponse.

Plusieurs éléments assurent une excellente faisabilité : (i) l'adossement au réseau national de Centre Expert Bipolaire (CEBP) (fondation FondaMental), (ii) l'association d'un Centre d'Investigation Clinique.

3) Objectifs

Une étude approfondie des paramètres PK, des liens PK-PD, et des corrélations entre lithiémie plasmatique et érythrocytaire chez 100 patients traités par Li LP carbonate journalier, à l'aide des techniques de modélisations modernes de PK de population et tenant compte des facteurs connus de variabilité, pourrait améliorer la prise en charge des patients avec TB grâce à une meilleure prédiction de la réponse prophylactique.

3.1). Objectif principal

Caractérisation de la PK plasmatique et érythrocytaire du Li et de sa variabilité inter- et intra-individuelle dans un groupe de patients traités depuis au moins 2 ans par Li LP carbonate.

3.2). Objectifs secondaires

- 1- Étude des facteurs qui influencent cette variabilité de la PK inter- et intra-individuelle ;
- 2- Étude de l'association entre l'exposition PK et la réponse au Li (score à l'échelle d'Alda) ;
- 3- Etude de la valeur prédictive de l'exposition PK sur l'évolution de la maladie (rechutes au cours du suivi) ;
- 4- Constitution d'une DNAtèque et d'une biothèque de lignées cellulaires.

4) Critères d'évaluation (I et II) et variables recueillies

4.1) Critère principal d'évaluation

Paramètres du modèle PK plasmatique et érythrocytaire du Li LP et leurs variabilités inter- et intra-individuelles. L'ensemble des paramètres du modèle sont nécessaires pour caractériser la PK et sont estimés simultanément dans une analyse de PK de population.

4.2) Critères secondaires d'évaluation

- **1 : Exposition PK**

La variabilité inter-individuelle des paramètres du modèle PK sera étudiés en fonction de covariables connues : âge, sexe, poids, indice de masse maigre, durée de traitement par lithium, durée d'évolution de la maladie, état d'hydratation (hématocrite, protéinémie), fonction rénale (clairance de la créatinine estimée à 8 heures), fonction thyroïdienne (TSH) et observance (Helping Hand®).

La variabilité intra-individuelle sera étudiée en fonction de la variation des covariables biologiques et cliniques mesurées au cours du suivi (J15, J30, M6, M12 et M24).

Pour les liens entre PK et efficacité, l'exposition PK de chaque patient sera évaluée à J15 : aire sous la courbe (ASC 0-24h), Cmin et Cmax à J15, à partir des paramètres individuels estimés du modèle.

- **2 : Réponse rétrospective au Li : échelle d'Alda**

Cotation de l'échelle d'Alda (version française en annexe 2, voir paragraphe 6.7.2) (Grof et al., 2002) à J15. Ce critère d'évaluation de la réponse explore rétrospectivement l'évolutivité de la maladie avant et après la mise sous traitement. Cette évaluation a été validée (Schulze et al. 2010).

- **3 : Réponse Prospective au Li : Suivi des événements de rechute dans les 2 ans**

Les rechutes sont définies par la survenue soit : d'un épisode dépressif majeur, d'un épisode mixte, d'un épisode hypomaniaque ou maniaque (selon les critères du DSM-IV-TR), ou par une tentative de suicide (défini par tout geste auto-lytique avec la volonté de se donner la mort).

Ces événements seront mis en lien avec l'exposition PK à J15 mais aussi avec l'exposition PK actualisée au cours du suivi.

- **4 : Prélèvement d'ADN et constitution de lignées cellulaires**

Il sera constitué une DNAtèque et lignées cellulaires (prélèvement de 2x7,5 mL). En effet, la constitution d'une telle collection répond aux bonnes pratiques en matière de recherche pour optimiser la valorisation de cette cohorte (Crettol et al., 2014).

5) Population de l'étude

5.1) Critères d'inclusion

L'étude sera proposée à tous les patients bipolaires traités par Li LP carbonate en une prise par 24 heures, et réunissant les critères d'inclusion suivants :

- Âge ≥ 18 ans et < 55 ans
- Atteints de trouble bipolaire I ou II selon les critères du DSM-IV-TR
- Traités par Téralithe LP400® en une prise par 24 heures depuis au moins 2 ans
- Affilié à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)
- Ne remplissant pas les critères DSM IV-TR d'un épisode thymique majeur (MADRS <12 , YMRS <10 , voir paragraphe 6.6.7 et 6.6.8, annexe 5 et 6)
- Signature du consentement éclairé

5.2) Critères de non-inclusion

- Sujet sous tutelle ou privé de liberté par décision judiciaire ou administrative
- Contre-indication à la poursuite d'un traitement par Li

6) Description de la méthodologie de la recherche

6.1) Type d'étude

Nous proposons une étude prospective multicentrique.

La première partie sur 30 jours permettra, à J15, d'établir le modèle PK et d'estimer la valeur des paramètres et leur variabilité tout en tenant compte des différents facteurs de covariation (âge, sexe, poids et indice de masse maigre, état d'hydratation, fonction rénale et thyroïdienne ainsi que l'adhésion). Deux nouveaux points de mesure à J30 permettront la mesure de la variabilité intra-individuelle de la PK.

Le suivi de 2 ans permettra de tester la valeur prédictive de l'exposition PK sur le risque de rechute (évalué à 6 mois, 1 an puis 2 ans lors d'un entretien clinique semi structuré comprenant plusieurs hétéro-questionnaires ainsi que des auto-questionnaires évaluant les événements de rechute, la survenue d'une tentative de suicide (voir paragraphe 6.6.9 et annexe 7) et le fonctionnement global du patient (échelle FAST, voir paragraphe 6.6.6 et annexe 4) depuis la dernière visite tout en tenant compte de l'adhésion médicamenteuse (évaluée par le questionnaire MARS, voir paragraphe 6.6.5 et annexe 3).

Cette étude est adossée aux activités de cinq Centres Experts Bipolaire (CEBP), réseau national des CEBP, fondation FondaMental, ce qui garantit une bonne acceptabilité pour les patients qui sont adressés pour une évaluation au CEBP par leur psychiatre traitant. Cette évaluation au CEBP, dont le bilan est résumé en annexe 7, comprend une consultation de pré-screening (environ 1h 30 à 2h), une évaluation initiale sur deux jours, un entretien de restitution (environ 1h), puis un suivi prospectif pendant deux ans (à six mois, un an puis deux ans) où chaque visite de suivi, correspondant à un entretien clinique semi structuré comprenant des auto et des hétéro-questionnaires, dure en moyenne 2 heures. La participation à la recherche est calée sur ce calendrier. Cependant la recherche ajoute les éléments suivant par rapport au suivi normal du bilan CEBP :

- Une durée plus longue de la visite initiale en lien avec la réalisation des différents prélèvements sanguin (4 au lieu d'1 lors du simple bilan CEBP) ainsi que des deux bilans urinaires, avant la prise du traitement puis sur 8 heures afin d'établir le profil PK. Une cotation de l'échelle d'Alda sera également réalisée.
- La modification de la délivrance du traitement par Li LP le matin pendant un durée de 30 jours (alors qu'il est habituellement pris le soir) ainsi que de l'utilisation d'un dispositif électronique de contrôle de prise du traitement pendant 30 jours (Helping Hand®, voir paragraphe 6.6.7 et annexe 8)
- La réalisation de deux prélèvements sanguins (avant la prise ainsi que 1 heure après, lors de la visite de restitution (fixée 15 jours après l'évaluation initiale, soit à J30) afin d'évaluer la variabilité intra-individuelle de la PK.
- Un bilan sanguin supplémentaire à J30 pour évaluation des facteurs de covariation : numération formule sanguine, ionogramme, protéinémie, fonction thyroïdienne (TSH), urémie, créatininémie.

Les visites de suivi seront identiques aux visites de suivi CEBP. Ainsi, les patients participant à la recherche ne verront pas le nombre ou la durée des visites de suivi augmentés par cette participation à la recherche.

Pour minimiser les biais de sélection, l'étude sera proposée à tous les malades éligibles dans la période de l'étude dans les 5 centres du réseau national de CEBP de la Fondation FondaMental qui participeront à l'étude en collaboration avec leur CIC correspondant :

- CEBP Fernand Widal, Paris (Pr Frank Bellivier)
- CEBP Versailles (Pr Christine Passerieux)
- CEBP CHU Créteil (Pr Marion Leboyer)
- CEBP CHU Sainte Marguerite, Marseille (Pr Jean-Michel Azorin)
- CEBP CHU Lapeyronie, Montpellier (Pr Philippe Courtet)

6.2) Plan expérimental

- Il s'agit d'une étude interventionnelle du fait des prélèvements nécessaires pour la modélisation PK, sans modification du schéma thérapeutique qui est inchangé (posologie et co-prescription). Pour des raisons pratiques, l'heure de prise du médicament est décalé à 9 heures du matin à la place de 20 heures pendant 1 mois. Cette modification de l'heure de prise n'a pas d'incidence attendue sur l'efficacité et la tolérance du traitement.
- Afin d'obtenir une mesure exacte de l'heure de prise, un dispositif de monitoring électronique de prises leur sera remis pour le premier mois de traitement (Helping Hand[®], annexe 8, se plaçant sur les blisters de Téralithe LP400[®] commercialisé) sera fourni lors de l'inclusion (15 jours avant la détermination du profil PK).

6.3) Conduite de la recherche pour chaque patient

Le patient se rend 6 fois au Centre Expert Bipolaire (CEBP) à la fois pour son bilan de TB et pour la participation à cette étude (qui n'ajoute pas de journée d'évaluation). Avant l'inclusion, le patient devra prendre régulièrement son traitement usuel de Li LP (déjà suivi pendant au moins 2 ans), et il devra également poursuivre ce traitement tout au long de la participation à l'étude. L'observance des prises de Li sera évaluée par le dispositif de monitoring électronique Helping Hand[®] pendant les 30 premiers jours de l'étude.

Les interventions auprès du patient se dérouleront comme suit :

<i>PHASES</i>	<i>VARIABLES RECUEILLIES</i>
Inclusion J0 (durée 1h)	Visite de pré-screening pour un bilan au CEBP Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion <ul style="list-style-type: none"> - Information et recueil du consentement - Standardisation de l'heure de prise du Li LP (spécialité prescrite Téralithe LP400[®]) à 9h00 du matin - Remise du dispositif du Helping Hand[®] et vérification de la bonne compréhension du son fonctionnement
Journée d'évaluation J15 ± 2 jours (durée 8h)	<ul style="list-style-type: none"> - Les patients devront se présenter à jeun à 8h30 sans avoir pris leur comprimé journalier de Li LP et devront apporter leur Helping Hand[®]. - Variables recueillies au cours du bilan usuel du CEBP : caractéristiques du sujet, de sa pathologie (vie entière) et de ses traitements. <ul style="list-style-type: none"> ○ Données démographiques et constantes (âge, sexe, poids et indice de masse maigre) ○ Caractérisation du trouble bipolaire et des comorbidités ○ Fonctionnement global du patient (échelle FAST) ○ Traitement en cours - Caractérisation de la réponse prophylactique au lithium (2 dernières années) à l'aide du questionnaire d'Alda - Vérification de la bonne conduite du traitement par Li depuis J0, recueil de l'heure précise de la dernière prise de Li LP (pour vérification) - Détermination du profil cinétique des concentrations plasmatiques et érythrocytaires avec 4 prélèvements sanguins : à jeun avant la prise du traitement par Li, à 1h, 4h et 8 h après la prise de la posologie habituelle du Li LP 400 - Bilan sanguin pour évaluation des facteurs de covariation : Numération Formule Sanguine, ionogramme, protéinémie, fonction thyroïdienne (TSH), urémie, créatininémie. - Bilan urinaire (urine des 0-8 heures) : lithurie résiduelle, lithurie des 8

AOR14096_SPORITICHE_20140704

	<p>heures, fonction rénale (clairance de la créatinine estimée à 8 heures).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement sanguin pour constituer l'échantillon de la DNAtèque et biothèque. - Électrocardiogramme.
Visite de J30 (1h30)	<p>30 jours après la remise du Helping Hand®</p> <p>Visite concomitante d'un rendez-vous de retour du bilan de CEBP</p> <p>Comme à J15, le patient se présente à 8h30 sans avoir pris son comprimé de Li LP, et :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Restitution du dispositif (Helping Hand®) et sauvegarde des enregistrements - Évaluation de l'adhésion thérapeutique à l'aide du questionnaire spécifique, questionnaire MARS (annexe 3). - Recueil précis de l'heure de la dernière prise de Li LP - Deuxième mesure de la PK (variabilité intra-individuelle): 2 points de prélèvements (avant prise puis à 1h) - Bilan sanguin pour évaluation des facteurs de covariation : numération formule sanguine, ionogramme, protéinémie, fonction thyroïdienne (TSH), urémie, créatininémie.
Visite de suivi 6 mois, puis 12 mois et 24 mois (± 1 mois)	<p>Visite concomitante d'une visite de suivi CEBP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables recueillies au cours d'une visite usuelle CEBP : <ul style="list-style-type: none"> o Données démographiques et constantes (poids et indice de masse maigre) o Evènements de rechute depuis la dernière visite (entretien clinique semi structuré à l'aide d'auto- et hétéro-questionnaires (MADRS et YMRS) à la recherche d'épisode thymique et de tentative de suicide) o Actualisation des éventuels troubles comorbides o Actualisation des traitements en cours o Adhésion thérapeutique (MARS) o Echelle globale de fonctionnement (FAST) - recueil précis de l'heure de la dernière prise de Li LP - Prélèvement biologique (prévu dans la visite de suivi CEBP mais impérativement réalisé au CEBP ou CIC) : lithiémie à 12 heures, numération formule sanguine, ionogramme sanguin, protéinémie, fonction thyroïdienne (TSH), urémie, créatininémie.
Surveillance (à chaque visite)	des évènements indésirables

Résumé du calendrier des variables biologiques recueillies

	Jour 0	15 jours	30 jours	6 mois	12 mois	24 mois
Lithiémie (modèle PK)		x (4 points)	x (2 points)			
Lithiémie à 12 heures				x	x	x
Numération formule sanguine		x	x	x	x	x
Ionogramme sanguin		x	x	x	x	x
Protéinémie		x	x	x	x	x
TSH		x	x	x	x	x
Urémie, Créatininémie		x	x	x	x	x
Bilan urinaire : lithurie résiduelle puis sur les urines des 8 h: Lithurie, Clairance créatinine		x				

x = prélèvement déjà prévu dans les soins

x = prélèvement additionnel lié à l'étude

Les 5 centres investigateurs sont adossés à des Centres d'Investigation Clinique ou équivalent pour la réalisation de cette recherche. La quantité maximale de sang prélevée sera de 55 mL, dont 34 mL pour la recherche (bilan CEBP = 21 mL, prélèvements PK = 20 mL, DNAtèque = 14 mL).

6.4). Durée prévue de participation pour chaque patient

Deux ans et quinze jours.

6.5). Durée prévue de la recherche

Recrutement des patients pendant 24 mois. Le recrutement de 100 patients implique un recrutement minimum de 10 patients par an et par centre.

6.6). Procédures utilisées dans le cadre du protocole

6.6.1) Dosages plasmatiques et érythrocytaires du Lithium

Les déterminations des lithiémies plasmatiques et érythrocytaires seront centralisées au laboratoire de toxicologie biologique de l'hôpital Lariboisière (Pr O. Laprévote) sous la responsabilité du Dr J. Poupon (PH, responsable du secteur toxicologie inorganique).

Technique de dosage

Les dosages du lithium plasmatique et érythrocytaire sont réalisés par spectrométrie d'émission atomique en plasma induit (ICP-OES ; Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry). L'appareil utilisé est un ICAP 6300 DV (Thermo scientifique, Courtabeuf, France). L'ICP-OES est une technique qui basée sur l'excitation des atomes présents dans l'échantillon après le passage de ce dernier dans un plasma d'argon à 8 000 K. Les atomes excités reviennent à l'état fondamental en émettant de la lumière à des longueurs d'ondes spécifiques de chaque élément. La quantité de la lumière émise est proportionnelle à la quantité de l'élément présent dans l'échantillon. Cette méthode très sensible, est particulièrement performante pour le dosage du Li.

Le Li est dosé dans le plasma (après dilution dans l'acide nitrique 0,1 M) et dans les érythrocytes (après hémolyse des GR par du Triton X-100). L'étalonnage est réalisé entre 0 et 10 mmol/L sur un plasma témoin ou des érythrocytes témoins. Un volume de 50 µL suffit pour le dosage.

Contrôles de qualité.

- **Internes** : des échantillons de contrôle commerciaux (Serorm™ sérum Levels 1 et 2 et Serorm™ Whole Blood, Levels 1, 2 et 3, SERO, distribué par Ingen, Chilly-Mazarin) sont passés dans chaque série de dosage.
- **Externes** : le laboratoire participe à un circuit international de comparaison inter laboratoires pour le Li plasmatique (Occupational and Environmental Laboratory Medicine, organisé pour la France par J. Arnaud, CHU Grenoble). (Le Li érythrocytaire et le Li urinaire ne sont pas proposés dans ce circuit.)

Conditions de prélèvement, de conservation et d'acheminement

Le dosage du Li érythrocytaire impose un prélèvement effectué sur anticoagulant. Certains auteurs proscrivent l'emploi de l'EDTA ; nous préconisons donc de prélever sur tube héparinate de **sodium**. Le lithium est un élément stable et se conserve parfaitement à + 4 °C. Néanmoins, une lyse des érythrocytes dans le tube de prélèvement peut fausser le résultat du Li plasmatique. Il est donc impératif de séparer les globules rouges en décantant le plasma dans les quelques heures qui suivent le prélèvement.

L'acheminement vers le laboratoire de Toxicologie de l'Hôpital Lariboisière peut se faire à température ambiante.

Les étapes suivantes seront à respecter pour chaque prélèvement :

- 1- Effectuer le prélèvement sur un tube héparinate de sodium **sans gel** (bouchon vert foncé), prélèvement de 4 mL (attention au risque de confusion avec le tube héparinate de Li qui a le même bouchon)

- 2- Dans un délai maximum de 4 h, centrifuger le tube à 4 000 tours/minute pendant 15 minutes
- 3- Prélever tout le plasma présent dans le tube à l'aide d'une pipette et le mettre dans un nouveau tube en plastique (veiller à ne pas prélever les globules avec le plasma)
- 4- Éliminer par aspiration le plasma résiduel et la couche supérieure des globules rouges
- 5- Garder les globules dans le tube originel
- 6- Congeler à -20 °C le tube de globules et le tube du plasma
- 7- L'envoi des tubes sera fait de façon groupée au laboratoire de toxicologie biologique de l'hôpital Lariboisière

- **Traçabilité et rendu des résultats**

- Les tubes seront étiquetés en mentionnant le numéro du centre, le numéro d'ordre d'inclusion dans le centre, les initiales du patient (1^{ère} lettre du nom + 1^{ère} lettre du prénom), la date et l'heure de prélèvement. Ils seront accompagnés d'une feuille de demande spéciale (voir annexe 10).
- À la réception des prélèvements, les demandes seront enregistrées dans le logiciel de gestion du laboratoire. Après validation technique et biologique, un compte rendu sera édité et transmis au médecin prescripteur.

6.6.2) Recueil des urines et dosage

Deux échantillons urinaires seront recueillis en parallèle de la journée d'évaluation du CEBP (J15). Un premier échantillon d'urine sera recueilli, dès l'arrivée et avant la prise du traitement, afin de mesurer la lithurie avant la prise du traitement. Puis, un deuxième recueil des urines sur 8 heures sera réalisé. Les urines seront stockées localement à -20°C. Ces échantillons feront l'objet d'envois groupés avec les prélèvements sanguins, par un transport spécialisé, à température ambiante vers le laboratoire de biochimie du centre investigateur.

Les dosages suivants seront effectués : lithium sur l'échantillon initial puis sur l'échantillon des 8 heures, fonction rénale (clairance de la créatinine estimée sur 8 heures). Le dosage du lithium urinaire est réalisé par la même technique que pour le sang.

6.6.3) Recueil sanguin et dosage

Les bilans sanguins à J15, M6, M12, M24 sont déjà prévus dans le cadre des soins du CEBP.

À J30, un prélèvement supplémentaire de 12 mL lié à ce protocole. Les dosages suivants seront effectués :

- Prélèvement de 4 mL pour numération Formule Sanguine (NFS) sur un tube EDTA (bouchon violet),
- Prélèvement de 4 mL pour ionogramme, protéinémie, urémie et créatininémie sur un tube hépariné (bouchon vert),
- Prélèvement de 4 mL pour fonction thyroïdienne (TSH) sur un tube sec (bouchon orange).

L'ensemble de ces dosages sera réalisé au laboratoire de biochimie du centre investigateur.

6.6.4) Échelle d'Alda

Cette échelle est un hétéro-questionnaire constituée de 2 critères, le critère A formé de 11 items et qui correspond au degré de réponse (score allant de 0 à 10) et le critère B formé de 5 items évaluant la relation de causalité entre le degré de réponse mesuré par le critère A et le traitement par lithium (score allant de 0 à 10). Le score total à cette échelle est obtenu en soustrayant le score B au score A produit ainsi un score total compris entre 0 et 10 permettant de classer les patients en deux groupes : bon répondeurs au Li (score total ≥ 7) partiel/ non répondeurs (score < 7) (Grof et al., 2002). Les évaluations cliniques seront faites par des psychiatres seniors, expérimentés et spécialisés dans le TB. Leur fidélité inter-cotateurs pour les variables recueillies au cours du bilan CEBP a d'ores et déjà été vérifiée au cours de leurs séances de formation à la méthodologie des centres experts. Un entraînement à la cotation de l'échelle ALDA est mis à disposition par le consortium ConLiGen (<http://www.conligen.org/>). Les investigateurs suivront un entraînement à l'aide de ce matériel. À l'issue de quoi, une réunion d'investigateurs sera organisée pour confirmer leur fidélité dans la cotation de l'échelle ALDA (voir annexe 2).

6.6.5) Échelle MARS

Cette échelle est un hétéro-questionnaire constitué de 10 items évaluant, sur la dernière semaine écoulée, les difficultés pour le patient à prendre son traitement médicamenteux. Elle produit un score allant de 0 à 10 évaluant ainsi l'adhésion médicamenteuse : médiocre (score [0-3]), moyenne (score [4-8]), bonne (score [9-10]) (voir annexe 3).

6.6.6) Échelle FAST

Echelle brève d'évaluation du fonctionnement global du patient sous la forme d'un hétéro-questionnaire développée spécifiquement pour les patients bipolaires (Rosa et al., 2007). Elle est composée de 25 items évaluant l'autonomie (items 1 à 4), l'activité professionnelle (items 5 à 9), le fonctionnement cognitif (items 10 à 14), les finances (items 15 et 16), les relations interpersonnelles (items 17 à 22), et les loisirs (items 23 et 24). Elle produit un score pour chacune des dimensions ainsi qu'un score global de fonctionnement compris entre 0 et 72. Un score > 13 est en faveur de difficultés du fonctionnement (voir annexe 4).

6.6.7) Échelle MADRS

Hétéro-questionnaire composé de 10 items, évaluant sur les quinze derniers jours la présence de symptômes dépressifs. Cette échelle produit un score compris entre 0 et 60. Un score > 12 est en faveur de la présence d'un épisode dépressif majeur actuel (voir annexe 5).

6.6.8) Échelle YMRS

Hétéro-questionnaire composé de 11 items, évaluant sur les quinze derniers jours la présence de symptômes maniaques. Cette échelle produit un score compris entre 0 et 60. Un score > 11 est en faveur de la présence d'un épisode hypomaniaque, un score > 20 est en faveur de la présence d'un épisode maniaque (voir annexe 6).

6.6.9) Module suicidaire centre expert

Recherche d'idée suicidaire actuelle ou depuis la dernière visite et d'antécédent de tentative de suicide. (échelles SIS, RRRS et ISF voir annexe 7 qui résume le bilan réalisé au CEBP).

6.6.10) Helping Hand ®

Le Helping Hand ® est un dispositif qui ne nécessite pas de reconditionnement du traitement (voir annexe 8). Le blister de Teralithe LP 400 est ainsi directement inséré dans le dispositif qui enregistre électroniquement les prises de traitement et leur heure. Ce dispositif permet ainsi d'évaluer de manière écologique et fine l'observance du patient. Une plateforme web permet de lire et de gérer les données d'adhésion. (<http://www.mwvaardex.com/Products/DataCollection/HelpingHand/index.htm>).

6.7). Résultats attendus

Cette recherche s'inscrit dans le cadre des études conduites dans notre unité de recherche pour identifier les facteurs associés à la variabilité de la réponse au lithium. Cette démarche s'inscrit plus généralement dans le développement d'une médecine personnalisée en psychiatrie.

Les enjeux stratégiques de cette recherche tiennent au handicap majeur lié à cette pathologie (7^e cause de handicap, début moyen entre 15 et 25 ans, 20% de décès par suicide, 50 à 60% d'évolution chronique, 50% de complications addictives). La sévérité et le pronostic du TB sont principalement liés à un taux élevé de récurrence des épisodes de l'humeur (70 à 80% de rechutes en moyenne 2 ans après un épisode majeur) et ce malgré un traitement prophylactique (Price and Heninger, 1994; Maj et al., 1995). Le Li est le traitement de référence pour la prévention de ces rechutes (Goodwin, 2009; Grunze et al., 2009, 2010; Yatham et al., 2009). C'est également le seul traitement qui a montré une efficacité dans la prévention du risque suicidaire (Yerevanian and Choi, 2013). Le Li a enfin montré une efficacité dans la réduction du risque de mortalité toutes causes confondues chez des sujets souffrant de TB (Müller-Oerlinghausen et al., 1992). Cependant, alors que l'évaluation d'un traitement prophylactique du TB nécessite au moins deux de prescription, 40% des sujets traités par Li ne présentent pas un cours évolutif amélioré de la maladie malgré une bonne observance sans qu'aucun marqueur prédictif fiable de la réponse au Li prophylactique ne soit disponible

(Smith et al., 2010, Geoffroy et al., 2014). Cette variabilité de la réponse au Li (40% de non répondeurs, 60% de répondeurs) pourrait être en rapport avec une variabilité pharmacocinétique qui est mal connue, en particulier en ce qui concerne la forme carbonate journalière à libération prolongée du Li (Li LP), aujourd'hui la plus utilisée.

Cette recherche a pour but l'identification des facteurs associés à la variabilité de la réponse au Li. Elle constitue une étape indispensable afin de pouvoir concevoir un essai comparatif plus large comparant la prise en charge habituelle à une stratégie guidée par les paramètres PK. Une meilleure prédiction de la réponse prophylactique représente un enjeu majeur étant donné le handicap conféré par cette pathologie récurrente et la mortalité par suicide qui y est associée. Plus précisément, les objectifs que nous poursuivons devront permettre de :

- Décrire les paramètres PK du Li LP
- Caractériser la variabilité des paramètres PK du Li LP avec identification des facteurs influençant cette variabilité.
- Permettre la conception d'un essai plus large comparant les modalités de prescription actuelle avec une modalité guidée par les paramètres PK.
- A terme, par une estimation bayésienne, obtenir le profil cinétique d'un patient donné à partir d'un seul prélèvement (en tenant compte de l'heure de prise, de la dose et des facteurs de variabilité) et de guider l'adaptation de dose.

6.8). Modalité de sortie d'étude anticipée

- En cas d'interruption du suivi en cours d'étude par le patient, sans retrait du consentement, celui-ci sera sollicité pour attester de son accord sur l'utilisation des données préalablement recueillies.

- Dans tous les autres cas, les données recueillies et échantillons prélevés avant la sortie anticipée de l'étude pourront être analysés s'ils sont exploitables.

7) Analyse statistique et justification du nombre de sujets nécessaires

7.1) Analyse statistique pour l'objectif principal

La population d'analyse sera constituée des patients pour lesquels au moins une mesure de concentration à J15 est disponible ainsi qu'un recueil des heures de prise du Li LP dans les 3 jours précédents.

L'analyse pharmacocinétique sera réalisée par approche de population permettant l'estimation des paramètres pharmacocinétiques moyens du lithium LP dans notre population de patients ainsi que la variabilité inter- et intra-individuelle. Cette analyse pharmacocinétique de population sera effectuée à partir des données de concentrations du lithium plasmatique et érythrocytaire obtenues à J15 et J30 en prenant en compte les doses individuelles et les heures de prises recueillies avec le Helping Hand® de J0 à J30.

Le modèle pharmacocinétique décrivant les concentrations plasmatiques et érythrocytaires sera ensuite étendu pour l'analyse des données urinaires.

Ensuite les concentrations résiduelles de M6, M12 et M24 seront introduites dans le modèle pour l'étude de la variabilité intra-individuelle à long terme en prenant en compte l'heure de la dernière prise avec le cas échéant, une erreur résiduelle plus grande pour ces données.

Ces analyses seront effectuées grâce au logiciel MONOLIX avec l'algorithme d'estimation SAEM.

7.2) Analyse statistique pour les objectifs secondaires

7.2.1- Exposition PK

Pour les facteurs influençant la variabilité de la PK, une analyse des covariables sera réalisée à partir du modèle pharmacocinétique défini pour l'objectif principal. La sélection des covariables dans le modèle PK sera effectuée à l'aide du test du rapport de vraisemblance. Les covariables étudiées (recueillies à J15, J30,

M6, M12 et M24) sont : âge, poids, indice de masse maigre, sexe, taille, urémie, créatininémie, clairance de la créatinine, délai de traitement, fonction thyroïdienne (TSH), état d'hydratation (hématocrite, protéinémie), traitements concomitants, observance (Helping Hand® et échelle MARS).

Une sélection univariée sera tout d'abord réalisée puis le choix du meilleur modèle complet sera réalisé par une méthode ascendante avec un test du rapport de vraisemblance pour le modèle final. Pour chaque patient, les paramètres d'exposition à l'équilibre (concentration résiduelle (Cmin), concentration maximale (Cmax) et l'aire sous la courbe (ASC) plasmatique et érythrocytaire) seront estimés à partir des paramètres PK individuels estimés de manière bayésienne à partir des paramètres de population.

7.2.2- Réponse retrospective au Li : score à l'échelle d'Alda

Cette analyse sera effectuée chez tous les patients inclus dans la population d'analyse pour l'objectif principal et pour lesquels le score à l'échelle d'Alda à J15 est disponible.

Les liens entre les paramètres d'exposition à l'équilibre définis à J15 (Cmin, Cmax et ASC) et le score à l'échelle ALDA seront testés par un test de corrélation non paramétrique de Spearman. L'échelle ALDA permet aussi de définir deux groupes de patients : les très bon répondeurs d'une part et les répondeurs partiels/ non répondeurs d'autre part selon un cut-off fixé à 7. Un test non-paramétrique de Wilcoxon sera réalisé pour comparer les paramètres d'exposition de J15 entre ces 2 groupes de patients.

Une analyse de régression logistique multivariée sera ensuite effectuée en intégrant les autres covariables cliniques et biologiques mesurées à J15 et J30 pour étudier plus précisément les variables associées à la réponse (oui/non) mesurée par l'échelle d'Alda. Cette analyse sera effectuée par méthode pas à pas après une pré-sélection des variables ayant une p-value < 0,20 en analyse univariée.

7.2.3- Réponse prospective au Li : Suivi des événements de rechute dans les 2 ans

Cette analyse sera effectuée chez tous les patients inclus dans la population d'analyse pour l'objectif principal et chez lesquels on dispose d'au moins une visite d'évaluation des rechutes au-delà de J15.

Les liens entre les paramètres d'exposition et la survenue du premier événement de rechute au cours du suivi de 2 ans seront étudiés par analyse de survie en censurant à la dernière date de suivi les patients n'ayant pas présenté d'évènement. Ces analyses seront effectuées par un modèle de Cox.

Tout d'abord l'influence de chacune des covariables d'exposition à J15 sur la survenue de rechute sera testée, puis l'évolution de ces expositions au cours du temps.

Une analyse de survie multivariée sera aussi réalisée en prenant en compte les autres variables biologiques et cliniques afin de mieux définir les facteurs prédictifs de la rechute. Cette analyse sera effectuée par méthode pas à pas après une pré-sélection des variables ayant une p-value < 0,20 en analyse univariée.

Les analyses statistiques seront réalisées au moyen du logiciel SAS. Tous les tests auront des erreurs de première espèce de 5%.

7.3) Nombre de sujets nécessaires

En PK de population, l'optimisation du nombre de sujets nécessaires, du nombre de prélèvement par patient et des temps de prélèvements se fait à l'aide du logiciel PFIM (<http://www.pfim.biostat.fr/>). Pour ce faire, il est nécessaire de disposer d'un modèle de PK compartimental, de préférence établi par une approche de population. Nous n'avons pas trouvé d'études claires décrivant un modèle de PK du Li LP.

En effet, les rares études publiées sur le Li LP (Cooper et al., 1984; Kristoff et al., 1986; Türck et al., 2000) rapportent exposition, Cmin, Cmax mais pas de paramètre d'absorption, de distribution et d'élimination. Le seul travail les rapportant, à notre connaissance, est celui d'Hoegberg et al. et Heineke et al. mais le modèle est publié très succinctement (donc non évaluable) et difficilement réutilisable (Heineke et al., 1999; Hoegberg et al., 2012). De plus la libération prolongée y a été décrite par une absorption d'ordre 1 (comme une libération rapide) alors que des modèles spécifiques (deux fonctions d'entrée ou encore une loi de Weibull) semblent mieux décrire l'absorption retardée.

Si l'on s'intéresse à la distribution, que l'on suppose être la même pour une forme à libération standard et

une forme à libération prolongée, elle a été décrite indifféremment par des modèles à 1 compartiment (Jermain et al., 1991; Yukawa et al., 1993), comme à 2 compartiments (ElDesoky et al., 2008; Findling et al., 2010). Les demi-vies d'élimination étaient rarement rapportées et les expositions variables d'une publication à l'autre (Grandjean and Aubry, 2009).

N'ayant pu nous baser sur un seul modèle décrivant la PK du Li LP, nous avons essayé de simuler différents modèles pour disposer du maximum d'informations.

Concernant l'absorption, il nous semble important de disposer de 2 points dans cette phase de façon à pouvoir utiliser des modèles plus performants pour décrire l'absorption prolongée. Suivant les publications le temps pour atteindre la concentration maximale varie entre 4.6 et 6.4 heures. (Emami et al., 2004, Hoegberg et al., 2012). Nous proposons de réaliser un prélèvement une heure après la prise et le second 4h après la prise. Concernant la distribution, d'après le modèle de Findling et al. après administration unique de lithium à libération rapide, il semble que l'intervalle de prise de 24h soit trop faible pour nous permettre d'estimer correctement la seconde pente d'élimination. Ainsi nous pensons décrire la pharmacocinétique du lithium par un modèle à 1 compartiment. Les simulations du modèle d'Hoegberg et al., indiquent que des prélèvements de 100 patients réalisés 1, 4, 8 et 24h après la prise permettraient d'avoir une précision d'estimation de moins de 10% sur les paramètres et de moins de 15% sur les variabilités. En supposant une faible variabilité intra-individuelle, et pour des raisons pratiques, le prélèvement 24h après la prise sera remplacé par un prélèvement à t=0, avant la prise du matin, permettant un schéma de prélèvement sur 8 heures : avant la prise, 1, 4, et 8 heures après la prise.

8) Faisabilité

Cette étude est adossée aux activités de cinq Centres Experts Bipolaire (CEBP), réseau national des CEBP, fondation FondaMental, ce qui garantit une bonne acceptabilité pour les patients qui sont adressés au CEBP par leur psychiatre traitant pour une évaluation.

Les 5 centres du réseau national de CEBP de la Fondation FondaMental participant à l'étude sont :

APHP :

- CEBP Fernand Widal, Paris (Pr Frank Bellivier)
- CEBP CHU Créteil (Pr Marion Leboyer)

Île-de-France, hors APHP :

- CEBP Versailles (Pr Christine Passerieux)

Hors Île-de-France :

- CEBP CHU Sainte Marguerite, Marseille (Pr Jean-Michel Azorin)
- CEBP CHU Lapeyronie, Montpellier (Pr Philippe Courtet)

La participation à la recherche est calée sur le calendrier de suivi du CEBP. Cependant la recherche ajoute les éléments suivant par rapport au suivi normal du bilan CEBP :

- une durée plus longue de la visite initiale en lien avec la réalisation des différents prélèvements sanguin (4 au lieu d'1 lors du simple bilan CEBP) ainsi que du bilan urinaire sur 8 heures afin d'établir le profil PK. Une cotation de l'échelle d'Alda sera également réalisée.
- La modification de la délivrance du traitement par Li LP le matin pendant un durée de 30 jours (alors qu'il est habituellement pris le soir) ainsi que de l'utilisation d'un dispositif électronique de contrôle de prise du traitement pendant 30 jours (Helping Hand®)
- La réalisation de deux prélèvements sanguins (avant la prise ainsi que 1 heure après, lors de la visite de restitution (fixée 15 jours après l'évaluation initiale) afin d'évaluer la variabilité intra-individuelle de la PK.

Les visites de suivi seront identiques aux visites de suivi CEBP (à 6 mois, un an puis deux ans de la visite initiale). Ainsi, les patients participant à la recherche ne verront pas le nombre ou la durée des visites de suivi augmentés par cette participation à la recherche.

Chaque CEBP impliqué s'appuiera également sur un CIC ou équivalent pour la réalisation des différents prélèvements concernés par la participation à la recherche ce qui constitue un élément majeur contributif de la bonne faisabilité.

Enfin concernant le rythme des inclusions : 100 patients devront être recrutés en 24 mois ce qui représente 10 patients par an par centre. Cet objectif nous paraît très réaliste aux vues de l'activité actuelle des 5 centres concernés. En effet, l'activité actuelle des 5 CEBP (année 2013), pour la tranche d'âge 18-55 ans, est de 1242 screenings et 373 bilans complets. On estime que 40% d'entre eux sont traités par du lithium LP au moment de leur évaluation au Centre Expert (l'ouverture d'une consultation spécialisée « lithium » dans les centres participants est prévue).

9) Evènements indésirables

9.1). Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

Les paramètres d'évaluation de la sécurité pour le patients sont définis par :

- Effet indésirable : toute réaction nocive et non désirée à tout élément expérimental de la recherche et ce qu'il s'agisse des actes pratiqués ou des produits utilisés.
- Effet indésirable inattendu : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans les référentiels reconnus par les autorités.
- Événement indésirable (EI) : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche. Tous les événements indésirables doivent être enregistrés dans le dossier médical. Chaque événement indésirable doit être évalué par l'investigateur, ce qui inclut l'évaluation de la gravité et du lien de causalité entre l'événement indésirable et les procédures de recherche ou d'éventuels traitements associés.
- Évènement indésirable grave (EIG) :
 - Décès
 - Mise en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche
 - Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation. Les hospitalisations programmées avant inclusion dans l'étude ne seront pas considérées comme des événements indésirables graves.
 - Incapacité ou handicap important ou durable
 - Anomalie ou malformation congénitale

D'autres cas d'événements indésirables graves ne répondant pas à la définition de la gravité ci-dessus doivent également faire l'objet d'une déclaration immédiate :

- Événement nécessitant une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers des états précités
 - Tout événement ou résultat d'analyse anormal et jugé déterminant par l'investigateur pour l'évaluation de la sécurité des personnes.
-
- Fait nouveau : toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

La participation à cette recherche ne comporte pas de risque majeur.

Les événements indésirables graves attendus et liés à la pathologie sont les suivants :

- suicide
- tentative de suicide
- hospitalisation en psychiatrie

- effets secondaires (rares et graves) liés au traitement : Insuffisance rénale en particulier aiguë en cas d'intoxication, hypothyroïdie, rash cutané, diarrhée.

9.2). Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables

9.2.1). Événements indésirables

Tout événement indésirable - non grave suivant la définition précédente - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

Un seul événement doit être reporté par item. L'événement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'événement correspondant doivent être reportés.

9.2.2). Événements indésirables graves

Le formulaire de déclaration d'un événement indésirable grave (EIG), validé pour la recherche, sera inclus dans le protocole en annexe. Il en est de même pour la grille de classification des événements indésirables graves et non graves.

Cette grille a été mise en place afin d'aider l'investigateur dans sa gestion des événements indésirables (c'est-à-dire l'aider à différencier les événements selon leur gravité et leur caractère attendu). La grille est élaborée et validée par l'ensemble des acteurs impliqués dans la recherche (à savoir : le Responsable de l'Unité de Recherche Clinique, l'investigateur principal de la recherche, le Chef de Projet de l'étude, le Coordinateur médical du DRCD et le Responsable de la Pharmacovigilance du DRCD). Elle peut être amenée à évoluer, au décours de la recherche, en fonction des déclarations reçues par le promoteur.

L'investigateur est tenu de notifier immédiatement au promoteur AP-HP tous les événements indésirables graves à l'exception de ceux recensés dans la grille comme ne nécessitant pas une notification immédiate.

L'investigateur complète le formulaire de déclaration d'événement indésirable grave (du cahier d'observation de la recherche) et l'envoie au DRCD par fax au 01 44 84 17 99 et ce, dans les 48 heures (après si possible un appel téléphonique immédiat au 01 44 84 17 23 en cas de décès ou d'une menace vitale).

L'investigateur doit également informer l'URC en charge de la recherche de la survenue de l'EIG.

Pour chaque événement indésirable grave, l'investigateur devra émettre un avis sur le lien de causalité de l'événement avec tout élément expérimental de la recherche et ce qu'il s'agisse des actes pratiqués ou des produits utilisés.

L'obtention d'informations relatives à la description et l'évaluation d'un événement indésirable peuvent ne pas être possibles dans le temps imparti pour la déclaration initiale.

Aussi, l'évolution clinique ainsi que les résultats des éventuels bilans cliniques et des examens diagnostiques et/ou de laboratoire, ou toute autre information permettant une analyse adéquate du lien de causalité seront rapportés :

Soit sur la déclaration initiale d'EIG s'ils sont immédiatement disponibles,

Soit ultérieurement et le plus rapidement possible, en envoyant par fax une nouvelle déclaration d'EIG complétée (et en précisant qu'il s'agit d'un suivi d'EIG déclaré et le numéro de suivi).

Toutes les déclarations faites par les investigateurs devront identifier chaque sujet participant à la recherche par un numéro de code unique attribué à chacun d'entre eux.

En cas de décès notifié d'un sujet participant à la recherche, l'investigateur communiquera au promoteur tous les renseignements complémentaires demandés (compte-rendu d'hospitalisation, résultats d'autopsie...).

Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche, provenant de données de la littérature ou de recherches en cours, devra être notifié au promoteur.

9.3). Déclaration des événements indésirables graves aux Autorités de Santé

Cette déclaration sera assurée par le Pôle de Pharmacovigilance du DRCD, après évaluation de la gravité de l'événement indésirable, du lien de causalité avec l'élément expérimental de la recherche et ce qu'il s'agisse des actes pratiqués ou des produits utilisés, ainsi que du caractère inattendu des effets indésirables.

Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu seront déclarées par le promoteur aux autorités compétentes dans les délais légaux.

Toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques de l'élément expérimental de la recherche (et ce qu'il s'agisse des actes pratiqués ou des produits utilisés) ou de la recherche, ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant la conduite de la recherche, sera transmise par le promoteur aux autorités compétentes, au Comité de Protection des Personnes et aux investigateurs de la recherche.

9.4). Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité

9.4.1). Comité de pilotage

Il sera constitué des initiateurs cliniciens du projet, du biologiste en charge du lithium, du biostatisticien en charge du projet, des représentants du promoteur et de l'URC nommés pour cette recherche.

Il définira l'organisation générale et le déroulement de la recherche et coordonnera les informations.

Il déterminera initialement la méthodologie et décidera en cours de recherche des conduites à tenir dans les cas imprévus, surveillera le déroulement de la recherche en particulier sur le plan de la tolérance et des événements indésirables.

9.4.2). Comité de surveillance indépendant

Il ne sera pas constitué de comité de surveillance indépendant. En effet, les doses de lithium utilisées au cours de l'étude correspondent aux doses habituelles et recommandées (annexe 4). De plus, les autres actes pratiqués au cours de la recherche sont tous pratiqués en routine et ne comportent que très peu de risque pour les patients.

9.4.3). Comité Indépendant d'Evaluation des Evénements Critiques

Il ne sera pas constitué de Comité Indépendant d'Evaluation des Evénements Critiques.

9.4.4). Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables

Tout patient présentant un événement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la stabilisation de celui-ci.

Si l'événement n'est pas grave, l'évolution en sera notée sur la page correspondante du cahier d'observation à la section prévue à cet effet.

Si l'événement est grave, un suivi d'EIG sera envoyé au DRCD.

10). Droit d'accès aux données et document sources

10.1). Contrôle et assurance de la qualité

Assurance Qualité

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standard du promoteur. Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets sera fait conformément à la déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques en vigueur.

Pendant toute la durée de l'étude, des visites et des contacts téléphoniques réguliers seront assurés par l'ARC afin de s'assurer du bon recueil des données, vérifier l'existence du consentement des sujets et le respect des bonnes pratiques cliniques.

Engagement scientifique

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les B.P.C. françaises, en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur. Pour ce faire, un exemplaire de l'engagement scientifique (document type DRCD) daté et signé par chaque investigateur de chaque service clinique d'un centre participant sera remis au représentant du promoteur.

Droit d'accès aux données et documents sources

Les personnes, ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

10.2). Procédures de monitoring

L'ARC de l'URC Saint-Louis représentant du promoteur effectuera des visites des centres investigateurs au rythme correspondant au schéma de suivi des patients dans le protocole et aux inclusions dans les différents centres.

Visite d'ouverture de chaque centre : avant inclusion, pour une mise en place du protocole et prise de contact avec les différents intervenants de la recherche biomédicale.

Lors des visites suivantes, les cahiers d'observation seront revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par l'ARC. L'investigateur principal de chaque centre ainsi que les collaborateurs médecins qui incluent ou assurent le suivi des personnes participant à la recherche s'engagent à recevoir l'ARC à intervalles réguliers.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques Françaises, les éléments suivants seront revus :

- Vérification des consentements éclairés des patients
- Respect du protocole et des procédures définies pour la recherche,
- Examen des documents sources et confrontation avec les données reportées dans les cahiers de recueil de données quant à l'exactitude, les données manquantes, la cohérence des données selon les règles édictées par les procédures du DRCD. Les cahiers de recueil de données seront revus en totalité.

Visite de fermeture : récupération des cahiers de recueil de données, documents de la recherche

Audit : à tout moment, un audit des dossiers relatifs à l'étude pourra être effectué, indépendamment des visites de suivi par des auditeurs pouvant être mandatés par le promoteur ou les autorités compétentes.

10.3). Transcription des données dans le cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans les cahiers de recueil de données, agenda du sujet et auto questionnaires et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante.

Toutes les données cliniques et biologiques nécessaires à l'étude seront retranscrites par l'investigateur dans le CRF de chaque sujet. Chaque sujet y sera identifié par son code patient. Les données devront être copiées de façon nette et lisible à l'encre noire dans ces cahiers (ceci afin de faciliter la duplication et la

AOR14096_SPOR TICHE _ 20140704

saisie informatique). Les corrections nécessaires devront être motivées et authentifiées et la première inscription devra rester lisible. Les données erronées dépistées sur les cahiers seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées sur le cahier avec les initiales et la date par le membre de l'équipe de l'investigateur qui aura fait la correction.

Les CRF seront remplis sous la responsabilité de l'investigateur principal qui devra veiller à l'exactitude des données saisies.

Si l'investigateur autorise une autre personne à compléter les cahiers d'observation, le nom, titre et signature devront être transmis au promoteur.

Si une information ne peut être renseignée, elle sera identifiée selon le cas approprié :

- UN (Unknown) doit être utilisé lorsque l'information existe mais ne peut être renseignée.
- NA (Not Applicable) doit être utilisé lorsqu'une information prévue d'être renseignée ne peut l'être pour une raison univoque.
- ND (Not Done) doit être utilisé lorsqu'une information prévue et pouvant logiquement être renseignée ne peut l'être pour une raison intercurrente.

- TP (Technical Problem) doit être utilisé lorsqu'une information résultant d'une manipulation technique n'a pu être correctement évaluée.

Le CRF rempli doit être signé par l'investigateur et les dossiers cliniques correspondant à ces cahiers d'observation doivent être archivés pendant 15 ans.

L'anonymat des sujets sera assuré par le code patient présent sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

11). Considérations légales et éthiques

Justification éthique du protocole

Les troubles bipolaires sont des troubles cycliques de l'humeur avec une forte propension à la rechute et à la récurrence, dans un contexte global d'impossibilité de prédire la réponse aux traitements médicamenteux et non médicamenteux préventifs. Les troubles bipolaires apparaissent comme une pathologie chronique invalidante dont le handicap est clairement conféré par la forte propension à la récurrence des épisodes majeurs, mais également par le risque de tentative de suicide et le déclin cognitif, conséquence de la neurotoxicité des épisodes majeurs. Cependant, une très grande variabilité inter-individuelle au sein des patients bipolaires est observée pour la réponse au lithium, chef de file des traitements prophylactiques.

L'amélioration de la prédiction de la réponse au lithium pourrait permettre de mieux sélectionner les patients possiblement répondeurs et d'en optimiser les doses pour une efficacité optimale.

En ce qui concerne les aspects éthiques, dans sa conception, ce projet est très proche de la pratique clinique courante en ajoutant simplement 5 prélèvements sanguin et 1 bilan urinaire. Des aménagements techniques (pose d'un cathon à demeure pour a journée) permettra de ne pas répéter les prise de sang au delà de celle qui est prévue pour le bilan du CEBP. Le nombre de visite n'est pas augmenté par la participation à la recherche.

11.1). Demande d'autorisation auprès de l'ANSM

Non Applicable

11.2). Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de la Santé Publique, le protocole de recherche doit être soumis par le promoteur à un Comité de Protection des Personnes. L'avis de ce comité est notifié à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

Avant la mise en œuvre de la recherche, le promoteur soumettra le projet à l'avis du CPP Ile-de-France IV (Saint-Louis) et lui fournira pour cela tous les renseignements nécessaires (protocole de recherche, formulaires d'information et de consentement,...) et tout autre document pertinent devant être présenté au Comité. L'essai ne pourra débiter que lorsque l'AP-HP aura été informé de l'avis favorable sans réserve délivré par le CPP à propos du protocole soumis. Cet avis comportera le titre et le numéro du protocole attribué par le promoteur, les documents examinés, ainsi que la date de son examen et la liste des membres du CPP y ayant participé. L'AP-HP doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur. Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non. Une modification substantielle est une modification susceptible, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion...).

Après le commencement de la recherche, préalablement à sa mise en œuvre, toute modification substantielle à l'initiative du promoteur devra faire l'objet par le promoteur d'une demande d'autorisation auprès de l'ANSM et/ou d'une demande d'avis du CPP. Dans ce cas, si cela est nécessaire, le CPP s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli. Par ailleurs, toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et /ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche. Le promoteur informera le CPP de toutes les modifications substantielles du protocole et de tous les événements indésirables graves ou inattendus et faits nouveaux apparaissant au cours de la recherche et qui affecteraient vraisemblablement la sécurité des personnes s'y prêtant, conformément à la procédure du promoteur décrite dans le présent protocole.

11.3). Modifications

Le promoteur APHP, représenté par le DRCD doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur. Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non.

Une modification substantielle est une modification susceptible, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux centres,...).

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'autorité compétente (ANSM). Dans ce cas, si cela est nécessaire, le CPP s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien disponible et sera recueilli.

Par ailleurs, toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

Toute modification substantielle devra faire l'objet par le promoteur d'une demande d'autorisation auprès de l'ANSM et d'une demande d'avis du CPP.

11.4). Déclaration CNIL

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche.

Une méthodologie de référence spécifique au traitement de données personnelles opérée dans le cadre des recherches biomédicales définies par la loi 2004-806 du 9 août 2004 car entrant dans le champ des articles L.1121-1 et suivants du Code de Santé Publique a été établie par la CNIL en janvier 2006.

Cette méthodologie permet une procédure de déclaration simplifiée lorsque la nature des données

recueillies dans la recherche est compatible avec la liste prévue par la CNIL dans son document de référence.

Lorsque le protocole bénéficie d'un contrôle qualité des données par un ARC représentant le promoteur et qu'il entre dans le champ d'application de la procédure simplifiée CNIL, le DRCD en qualité de représentant du promoteur demandera au responsable du fichier informatique de s'engager par écrit sur le respect de la méthodologie de référence MR001.

11.5). Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration avec le coordonnateur et le biostatisticien pour cette recherche. Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Le rapport rédigé au format réglementaire doit être transmis à l'autorité compétente ainsi qu'au CPP dans un délai d'un an, après la fin de la recherche, s'entendant comme la dernière visite de suivi du dernier sujet inclus. Ce délai est rapporté à 90 jours en cas d'arrêt prématuré de la recherche.

12. Traitement des données et conservation des documents et données relatives à la recherche

Confidentialité

Selon l'article R.5120 du Code de la Santé Publique, toutes les personnes participant à la réalisation de cette étude seront soumises au secret professionnel. Cependant, afin de préserver l'anonymat des sujets, chacun sera identifié par un code patient. Le traitement des données sera effectué conformément à la Loi « Informatique et Libertés » n° 2004-801 du 6 août 2004, modifiant la loi 78-17 du 6 janvier 1978.

Toutes les informations recueillies dans cette recherche seront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par des personnes qui participent à la recherche (unités de recherches) désignées par le coordonnateur, et éventuellement par un représentant du promoteur et des autorités de santé. L'accès aux données cliniques et documents sources sera direct en cas de monitoring, audits commandés par le promoteur, inspections menées par les autorités administratives compétentes. L'ensemble des personnes participant à cette recherche est tenu à respecter la confidentialité de ces informations. Par ailleurs, aucune publication scientifique résultant de l'étude ne mentionnera l'identité des sujets.

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche. Cet archivage indexé comporte :

- Les copies de courrier d'autorisation de l'ANSM et de l'avis obligatoire du CPP ;
- Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de version) ;
- Les courriers de correspondance avec le promoteur ;
- Les consentements signés des sujets sous pli cacheté avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance ;
- Le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus ;
- Toutes les annexes spécifiques à l'étude ;
- Le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au promoteur) ;

- Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche ; La base de données ayant donné lieu à l'analyse statistique doit aussi faire l'objet d'archivage par le responsable de l'analyse (support papier ou informatique).