



Université Paris Descartes

Ecole doctorale cerveau, cognition et comportement

Optimisation des posologies des antiépileptiques chez l'enfant à partir de données pharmacocinétiques pédiatriques et adultes

Par Christelle Rodrigues

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Vincent Jullien et Emmanuelle Comets

Présentée et soutenue publiquement le 28 novembre 2018

Devant un jury composé de :

Mr le Pr. Behrouz Kassai	Professeur des Universités et Praticien Hospitalier	Rapporteur
Mr le Pr. Sylvain Goutelle	Professeur des Universités et Praticien Hospitalier	Rapporteur
Mr le Pr. Vincent Jullien	Professeur des Universités et Praticien Hospitalier	Directeur de Thèse
Mme le Dr. Emmanuelle Comets	Chargée de recherche	Directrice de Thèse
Mme le Dr. Sarah Zohar	Directrice de Recherche	Examinatrice
Mme le Dr. Aurélie Barrail-Tran	Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier	Examinatrice

Remerciements

A Vincent Jullien, qui m'a offert l'opportunité de réaliser cette thèse. Merci pour sa confiance, sa bienveillance et sa présence. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir enseigné ce qui est aujourd'hui mon métier.

A Emmanuelle Comets, qui a accepté de codiriger ce projet de thèse. Je la remercie pour tout ce qu'elle m'a appris, pour sa gentillesse et sa bonne humeur, pour sa patience et sa disponibilité.

A Monsieur le Professeur Behrouz Kassai et Monsieur le Professeur Sylvain Goutelle qui m'ont fait l'honneur d'accepter être rapporteurs de cette thèse.

A Sarah Zohar et Aurélie Barrail-Tran qui ont accepté d'intégrer le jury de cette thèse.

A toute l'équipe de l'UMR 1129 « *Epilepsies de l'enfant et plasticité cérébrale* », en particulier à son directeur, Catherine Chiron, que je remercie chaleureusement pour sa bonté, sa sagesse, ses précieux conseils et encouragements et pour toute l'aide qu'elle m'a apporté depuis mon arrivée à l'unité.

A Monsieur le Professeur Stéphane Laurent et Monsieur le Professeur Pierre Boutouyrie qui m'ont gentiment accueillie dans le service de pharmacologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou. A toutes les techniciennes du service, les ingénieurs, les internes, merci pour leur sympathie et bonne humeur. A Frédéric, Mireille, Valérie, Virginie, Manon, pour leur présence, leur amitié, leurs encouragements, leur présence... Merci d'avoir fait de mon passage à l'HEGP un si bon moment.

A Marwa, Idir et Paul, mes compagnons de thèse, pour leur humour, leur présence, leur écoute, leur force et leur amitié. Pour nos blagues, nos pauses chocolat, nos déjeuners... Sans vous ces années n'auraient pas été les mêmes.

A l'équipe BiPiD du IAME : Julie, Thu Thuy, Florence, Vincent, Solène... et surtout, Marc, pour toute son aide et son génie sur R.

A Moreno qui m'a expliqué les principes du bayésien et m'a appris à utiliser Stan, qui m'a tenu compagnie pendant les congrès du PAGE, qui m'a encouragé et soutenu, qui m'a parlé de sa belle Italie et, surtout, qui m'a fait découvrir la *burrata*.

A Marylore Chenel et Donato Teutonico qui m'ont acceptée au sein de leur équipe et qui me permettent ainsi de débiter ma vie professionnelle. C'est une nouvelle aventure qui commence.

A tous mes amis, d'ici et d'ailleurs, Renato, Kelly, Alison, Stéphanie, Andreia, Fleur, Michaël, Mikaël, Anthony, Angela, Daniel, Amélie, Mariana, Marcia, José, Diogo, Miguel, Tiago... pour leur soutien, leur amitié et leur amour. Vous illuminez ma vie et je vous dois beaucoup.

A toutes mes familles de cœur, Jacqueline, Henrique et Alexandre, Anabela et Manu, Liberta et Firmino, Luis et Goreti, qui m'ont accueillie lors de mon retour en France, qui sont présents et sur qui je peux compter quelle que soit la situation.

Et, par-dessus tout, à ma vraie famille, mes parents et mon frère Christophe, qui m'ont soutenu dans les moments difficiles, qui ont cru en moi et en mon avenir, qui ont toléré mes sauts d'humeur et ont partagé mes peines, mes joies et mes accomplissements. Je suis où je suis et qui je suis grâce à vous. Je vous dois tout, en particulier cette thèse, et vous aime profondément.

Résumé

Les enfants diffèrent des adultes non seulement en termes de dimension corporelle mais aussi en termes physiologiques. En effet, les phénomènes de développement et maturation interviennent au cours de la croissance. Ces processus ne sont pas linéaires et induisent des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ainsi, contrairement à la pratique commune, il n'est pas approprié de déterminer les posologies pédiatriques directement à partir des doses adultes. Etudier la pharmacocinétique chez l'enfant est fondamental pour pouvoir déterminer les posologies à administrer. La méthodologie idéale est l'analyse de population à travers des modèles non-linéaires à effets mixtes. Cependant, même si cette méthode permet l'analyse de données éparses et déséquilibrées, le manque de données individuelles doit être compensé par l'inclusion de plus d'individus. Cela pose un problème lorsque l'indication du traitement est une maladie rare, comme le sont les syndromes épileptiques de l'enfance. Dans ce cas, l'extrapolation de modèles adultes à la population pédiatrique peut s'avérer avantageuse.

L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer les recommandations posologiques d'antiépileptiques lorsque des données pharmacocinétiques pédiatriques sont suffisamment informatives pour permettre la construction d'un modèle, ou lorsque celles-ci ne sont pas suffisamment importantes ou ne peuvent pas être exploitées correctement.

Dans un premier temps, un modèle parent-métabolite de l'oxcarbazépine et de son dérivé mono-hydroxylé (MHD) a été développé chez l'enfant épileptique âgé de 2 à 12 ans. Ce modèle a permis de mettre en évidence que les plus jeunes enfants nécessitent des doses plus élevées, ainsi que les patients co-traités avec des inducteurs enzymatiques.

Un modèle a aussi été développé pour les enfants épileptiques de 1 à 18 ans traités avec la formulation de microsphères à libération prolongée d'acide valproïque. Ce modèle a tenu en

compte le flip-flop associé à la formulation et la relation non-linéaire entre la clairance et la dose due à la liaison protéique saturable de façon mécanistique. Encore une fois, il a été mis en évidence le besoin de doses plus élevées pour les enfants plus jeunes.

Puis, un modèle adulte du vigabatrin a été extrapolé à l'enfant pour déterminer les posologies permettant d'atteindre des expositions similaires à l'adulte pour traiter les épilepsies focales résistantes. A partir des résultats obtenus, qui sont en accord avec les conclusions d'essais cliniques, nous avons pu proposer une dose de maintenance idéale dans cette indication.

Enfin, nous avons étudié la pertinence de l'extrapolation par allométrie théorique dans un contexte de non-linéarité avec l'exemple du stiripentol. Nous avons pu en conclure que cette méthode semble apporter de bonnes prédictions à partir de l'âge de 8 ans, contrairement aux molécules à élimination linéaire où cela semble correct à partir de 5 ans.

En conclusion, nous avons pu tester et comparer différentes approches pour aider à la détermination de recommandations posologiques chez l'enfant. L'étude de la pharmacocinétique pédiatrique par des essais spécifiques reste indispensable au bon usage du médicament.

Table des matières

Remerciements	2
Résumé	4
Table des matières	6
Liste des figures	8
Table des tableaux	10
Abréviations	12
Productions scientifiques liées à la thèse	14
Introduction	16
Syndromes épileptiques de l'enfance	17
Cadre réglementaire de la recherche et du développement médicamenteux en pédiatrie....	23
Particularités pharmacocinétiques de la population pédiatrique	28
1. Absorption.....	28
2. Distribution	32
3. Métabolisme.....	34
4. Excrétion	38
Méthodes pharmacocinétiques utilisées en pédiatrie	40
1. Analyse de population.....	41
2. Détermination des posologies chez les enfants.....	63
Objectifs de la thèse	70

Détermination de recommandations posologiques à partir de données pédiatriques :	
Développement de modèles pharmacocinétiques des antiépileptiques chez l'enfant	71
Oxcarbazépine	72
Acide Valproïque	96
Détermination de recommandations posologiques à partir de données adultes : Extrapolation	
d'un modèle adulte par allométrie et maturation	145
Vigabatrin.....	146
Stiripentol.....	186
Discussion	207
Conclusion.....	213
Références	216
Annexes	245
Annexe I – Gestion des données inférieures à la limite de quantification	245
Annexe II – Optimisation de protocoles	249
Productions scientifiques non liées à la thèse	252

Liste des figures

Figure 1. Les différences physiologiques et physionomiques entre les adultes et les enfants ont des conséquences sur la posologie	16
Figure 2. Incidence et prévalence de l'épilepsie en fonction de l'âge	18
Figure 3. Syndromes épileptiques de l'enfance répertoriés selon le type de crise et l'étiologie	19
Figure 4. Arbre décisionnel sur l'extrapolation de l'adulte à l'enfant par la FDA.	27
Figure 5. Différents modèles pharmacocinétiques et les courbes qui leur sont associées	43
Figure 6. Fonctions de maturations de plusieurs médicaments et de la filtration glomérulaire	48
Figure 7. Etapes de conception d'un modèle	51
Figure 8. Graphiques diagnostiques NPDE d'un modèle biaisé (en haut) et d'un modèle non biaisé (en bas).....	62
Figure 9. Exemple d'un modèle physiologique global	68
Figure 10. Profil pharmacocinétique de l'oxcarbazépine et du MHD	72
Figure 11. Représentation visuelle du modèle parent-métabolite de l'oxcarbazépine et du MHD.....	79
Figure 12. Probabilité d'obtenir une concentration résiduelle de MHD dans la zone cible en fonction du poids corporel et de la dose journalière en présence (droite) ou en absence (gauche) d'inducteurs enzymatiques	81
Figure 13. Voie métaboliques de l'acide valproïque.....	101
Figure 14. Evolution de l'exposition libre en fonction de la dose journalière et du poids corporel.....	109

Figure 15. Mécanisme d'action du vigabatrin.....	148
Figure 16. Profils pharmacocinétiques des énantiomères S(+) et R(-) après une administration de 1.5g du racémique	150
Figure 17. Profil pharmacocinétique du vigabatrin-S chez 6 volontaires sains après administration de 1500 mg de vigabatrin racémique (bleu) et 750 mg de vigbatrin-S (rouge)	154
Figure 18. Comparaison des prédictions obtenues avec le modèle de Rhodin et les observations pédiatriques	155
Figure 19. Evolution du poids en fonction de l'âge	156
Figure 20. Fonction de maturation (FPMA) en fonction de l'âge.....	157

Table des tableaux

Tableau 1. Catégorisation des épilepsies de l'enfance selon leurs aspects pronostiques.....	21
Tableau 2. Taux de filtration glomérulaire rapporté à la surface corporelle chez les nouveau-nés prématurés et à terme et l'adulte	39
Tableau 3. Exposant allométrique dépendant de l'âge.....	49
Tableau 4. Table du Chi-2.....	54
Tableau 5. Graphiques diagnostiques.....	61
Tableau 6. Liste des fonctions de maturation de différents cytochromes répertoriées par Johnson et al. (2006)	65
Tableau 7. Paramètres pharmacocinétiques des deux énantiomères du MHD.....	74
Tableau 8. Interactions médicamenteuses de l'oxcarbazépine.....	75
Tableau 9. Etudes de population du MHD.....	77
Tableau 10. Comparaison entre les paramètres estimés par le modèle et les valeurs reportées dans la littérature	80
Tableau 11. Temps auquel la concentration maximale est atteinte selon la formulation de valproate	98
Tableau 12. Augmentation de la fraction libre du VPA avec la concentration.....	98
Tableau 13. Interactions médicamenteuses de l'acide valproïque	102
Tableau 14. Clairance de l'acide valproïque en fonction de l'âge	103
Tableau 15. Liste non-exhaustive des études de pharmacocinétique de population de l'acide valproïque.....	104

Tableau 16. Comparaison entre les paramètres estimés et les valeurs de la littérature pour l'acide valproïque.....	108
Tableau 17. Recommandations posologiques européennes pour le vigabatrin dans les épilepsies focales résistantes	147
Tableau 18. Récepteurs du GABA et leur mode d'action.....	147
Tableau 19. Résultats des études pharmacocinétiques des énantiomères du vigabatrin.....	152
Tableau 20. Paramètres Michaeliens déterminés chez l'adulte.....	188
Tableau 21. Données pharmacocinétiques disponibles dans les essais d'efficacité en pédiatrie	188
Tableau 22. Recommandations posologiques proposées pour l'oxcarbazépine, l'acide valproïque et le vigabatrin.....	215

Abréviations

ADH	Alcool déshydrogénase
AIC	Aikake Information Criterion
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATP	Adénosine triphosphate
AUC	Aire sous la courbe (<i>Area under the curve</i>)
BDE	Exposant dépendant du poids (<i>Bodyweight-dependent exponent</i>)
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BIC	Bayesian Information Criterion
BID	Deux fois par jour (<i>Bis in die</i>)
BLOQ	En dessous de la limite de quantification (<i>Below the limit of quantification</i>)
B_{max}	Concentration maximale de sites de liaison
BW	Poids corporel (<i>Bodyweight</i>)
CL	Clairance
CL_{int}	Clairance intrinsèque
C_{max}	Concentration maximale
CYP	Cytochrome P450
DDE	Effet maximal dose-dépendant
DHD	Dérivé di-hydroxylé (<i>Dihydroxy derivative</i>)
EBE	Estimations bayésiennes empiriques
EIAED	Antiépileptique inducteur enzymatique (<i>Enzyme-inducing antiepileptic drug</i>)
EMA	Agence Européenne des Médicaments (<i>European Medicines Agency</i>)
F	Biodisponibilité
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
F_{mat}	Fonction de maturation
FMO	Flavines mono-oxygénase
FO	<i>First-order estimation method</i>
FOCE	<i>First-order conditional estimation method</i>
f_u	Fraction libre
GABA	Acide γ-aminobutyrique
GABA-T	GABA transaminase
GFR	Filtration glomérulaire (<i>Glomerular filtration rate</i>)
GI	Gastro-Intestinal
GST	Glutathion S-transférase
HCl	Acide chlorhydrique
IIV	Variabilité interindividuelle (<i>Interindividual variability</i>)
IOV	Variabilité inter-occasion (<i>Interocasion variability</i>)
IV	Intraveineux
K_a	Constante d'absorption
K_D	Constante de dissociation
K_e	Constante d'élimination
K_m	Constante de Michaelis Menten
LCR	Liquide céphalo-rachidien

LOQ	Limite de quantification (<i>Limit of quantification</i>)
LP	Libération prolongée
LRT	<i>Likelihood Ratio Test</i>
MAO	Monoamine oxydase
Mf	Matrice de Fisher
MHD	Dérivé mono-hydroxylé (<i>Monohydroxy derivative</i>)
MNLEM	Modèles Non-Linéaires à Effets Mixtes
NAT	N-acétyltransférase
NPDE	<i>Normalized prediction distribution error</i>
OF	Fonction objective
OXC	Oxcarbazépine
PBPK	Modèles physiologiques (<i>Physiologically-Based Pharmacokinetics</i>)
PD	Pharmacodynamie
PDCO	Comité Européen Pédiatrique
P-gp	P-glycoprotéine
PIP	Plan d'Investigation en Pédiatrie
PK	Pharmacocinétique
PP	Protéines plasmatiques
pvcVPC	<i>Prediction- and variability-corrected visual predictive checks</i>
R&D	Recherche et Développement
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
rFOS	Epilepsies focales résistantes (<i>Resistant focal onset seizures</i>)
RT	Réabsorption tubulaire
SAEM	<i>Stochastic Approximation Expectation Method</i>
SE	<i>Standard error</i>
SNC	Système Nerveux central
ST	Sécrétion tubulaire
STP	Stiripentol
T_{1/2}	Demi-vie
TDM	Suivi thérapeutique pharmacologique (<i>Therapeutic drug monitoring</i>)
T_{max}	Temps pour atteindre la concentration maximale
TMB	Taux métabolique basal
TSA	<i>Two stage approach</i>
UGT	Glucuronosyltransférase
Vd	Volume de distribution
VGB	Vigabatrin
V_{max}	Capacité maximale d'élimination
VPA	Acide valproïque
VPC	<i>Visual predictive checks</i>
VST	Volume sanguin total

Productions scientifiques liées à la thèse

Articles

- Publiés

Rodrigues C, Chiron C, Rey E, Dulac O, Comets E, Pons G, Jullien V. Population pharmacokinetics of oxcarbazepine and its monohydroxy derivative in epileptic children. Br J Clin Pharmacol. 2017 Dec;83(12):2695-2708. doi: 10.1111/bcp.13392. PMID: 28771787

Rodrigues C, Chhun S, Chiron C, Dulac O, Rey E, Pons G, Jullien V. A population pharmacokinetic model taking into account protein binding for the sustained-release granule formulation of valproic acid in children with epilepsy. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Jun;74(6):793-803. doi: 10.1007/s00228-018-2444-2. PMID: 29564480

- Soumis

Rodrigues C, Chiron C, Ounissi M, Nabbout R, Dulac O, Jullien V. Pharmacokinetics evaluation of vigabatrin dose for the treatment of refractory focal seizures in children using adult and pediatric data. Epilepsy Res. Submitted

- En préparation

Rodrigues C, Peigné S, Chiron C, Pons G, Jullien V, Comets E. Pharmacokinetic extrapolation from adult to children in case of nonlinear elimination: a case study

Communications orales

Rodrigues C, Chunn S, Chiron C, Dulac O, Rey E, Pons G, Jullien V. Population pharmacokinetics of the sustained-release granule formulation of valproic acid in epileptic children. ISOP local event, Paris, 2017

Communications affichées

Rodrigues C, Chiron C, Rey E, Dulac O, Comets E, Pons G, Jullien V. Population pharmacokinetics of oxcarbazepine and its 10-monohydroxy derivative in epileptic children.

PAGE meeting, Lisbon, 2016

Rodrigues C, Chunn S, Chiron C, Dulac O, Rey E, Pons G, Jullien V. Population pharmacokinetics of the sustained-release granule formulation of valproic acid in epileptic

children. PAGE meeting, Budapest, 2017

Rodrigues C, Chiron C, Rey E, Dulac O, Comets E, Pons G, Jullien V. Population pharmacokinetics of oxcarbazepine and its 10-monohydroxy derivative in epileptic children.

GMP 29th Symposium, Paris, 2017

Rodrigues C, Chunn S, Chiron C, Dulac O, Rey E, Pons G, Jullien V. A population pharmacokinetic model taking into account protein binding for the sustained-release granule formulation of valproic acid in children with epilepsy. PAGE meeting, Montreux, 2018

Introduction

Les adultes et les enfants ne répondent pas de la même façon aux traitements médicamenteux. En effet, comme le note Moore (1998) dans son papier, les enfants ne sont pas des adultes de petite taille. La dissemblance entre ces deux populations ne se limite pas à la dimension corporelle, elle inclut aussi plusieurs différences physiologiques, liées au développement et à la maturation. Ces processus touchent les systèmes enzymatiques, les organes, les récepteurs et les protéines et vont influencer la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) des médicaments (Figure 1). Ainsi, les régimes posologiques des enfants ne peuvent pas être directement extrapolés de l'adulte (avec une simple règle de trois) et doivent prendre en compte tous ces processus non-linéaires et dynamiques impliqués dans leur croissance (Bartelink et al., 2006; Cock et al., 2011). Pour éviter tout risque de sur ou sous dosage, il est donc préférable d'étudier la PK et, si possible, la PD dans cette population afin de déterminer les doses sûres et efficaces tout au long de l'enfance (Mahmood, 2014).

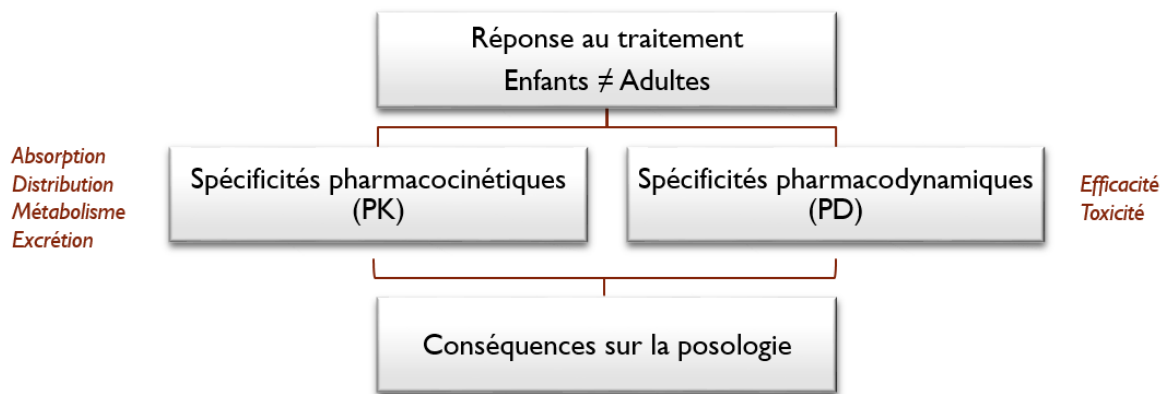


Figure 1. Les différences physiologiques et physiologiques entre les adultes et les enfants ont des conséquences sur la posologie

Cependant, les études cliniques en pédiatrie peuvent s'avérer compliquées en raison de problèmes éthiques, méthodologiques et pratiques. Elles peuvent s'avérer d'autant plus difficiles si la pathologie en question est une maladie rare, comme dans le cas des syndromes

épileptiques de l'enfance, car le nombre de sujets à inclure est limité. La méthodologie optimale pour étudier la PK chez l'enfant est la pharmacocinétique de population car elle permet de minimiser le nombre de prélèvements par enfant et de mettre en évidence l'impact des diverses caractéristiques du patient et de son évolution au cours de sa croissance (Cock et al., 2011; Perucca, 2006). Le plus gros inconvénient de cette méthodologie est l'invasivité du protocole sur la population. En effet, le manque de données individuelles doit être compensé par l'inclusion de beaucoup de sujets. Ainsi, une stratégie utilisée pour pallier à ce problème, particulièrement pratique dans les maladies rares, est l'extrapolation de modèles adultes à l'enfant, en prenant bien évidemment en compte tous les processus de croissance et développement (Dumont et al., 2016; Petit et al., 2016).

Syndromes épileptiques de l'enfance

« L'épilepsie est un trouble du cerveau caractérisé par une prédisposition persistante à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales qui lui sont attribuées » (Fisher et al., 2005)

Comme définie par la commission internationale contre l'épilepsie ILAE (voir plus haut), l'épilepsie est caractérisée par une récurrence spontanée de crises épileptiques non occasionnelles. Une crise d'épilepsie est définie comme « une décharge hypersynchrone et prolongée de larges populations de neurones se propageant au sein du cortex cérébral » (Milh et al., 2008). Elles sont la conséquence d'une perturbation de l'électrogénèse au niveau cortical. Les symptômes cliniques de cette pathologie dépendent de la région du cortex qui est atteinte. L'atteinte des régions motrices primaires induit les myoclonies (communément appelées convulsions), tandis que l'atteinte d'autres régions (cortex visuel, temporal, préfrontal...) entraîne une symptomatologie en règle non convulsive ou beaucoup plus complexe (Milh et al., 2008).

En France, on estime que plus de 500 000 personnes souffrent d'épilepsie, dont la moitié aurait moins de 20 ans. Au niveau mondial, cette maladie touche 1-2% de la population et 4% des enfants des pays développés. L'incidence – nombre de nouveaux cas par an au sein d'une population – est grandement liée à l'âge (Figure 2) : elle est plus élevée chez les patients de moins de 1 an (100 – 230/100 000), avec un pic dans la première semaine de vie, puis elle se réduit progressivement à 60/100 000 dans l'enfance, se stabilise à 30 – 40/100 000 à partir de l'adolescence et augmente à nouveau après 65 ans (100 – 170/100 000). Quant à la prévalence (nombre de cas de maladie dans une population déterminée à un moment donné), elle augmente avec l'âge et est plus importante chez le sexe masculin (Panayiotopoulos, 2010).

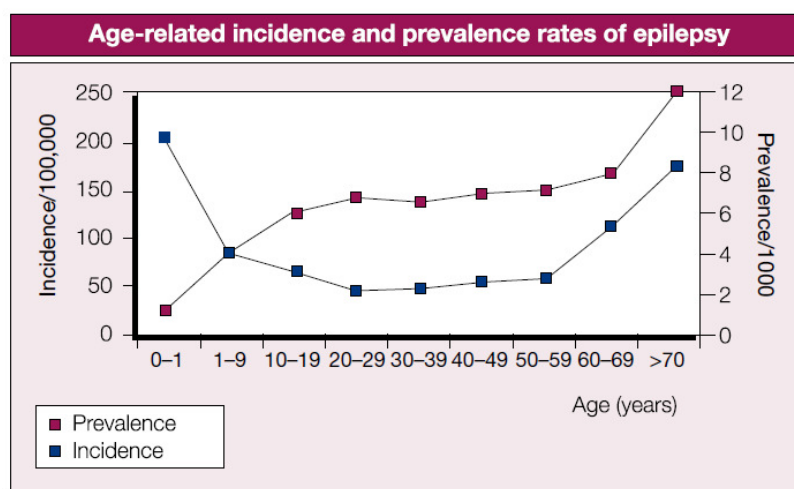


Figure 2. Incidence et prévalence de l'épilepsie en fonction de l'âge

Source : Panayiotopoulos, 2010

L'épilepsie est donc une maladie chronique fréquente chez l'enfant. Dans cette population, les crises épileptiques ont la particularité de survenir sur un cerveau en développement ce qui peut entraîner des répercussions sur les aptitudes cognitives et/ou comportementales, elles-aussi en développement. Cette particularité est aussi à l'origine de plusieurs disparités en termes séméiologiques et diagnostiques. En effet, il n'existe pas une épilepsie mais tout un groupe hétérogène de maladies qui peuvent survenir de la naissance jusqu'à l'adolescence et qui peuvent varier de syndromes bénins à des maladies très graves, au pronostic réservé. Les

syndromes épileptiques de l'enfance (présentés ici selon la classification internationale de 1989 ('Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.', 1989), qui a été sensiblement remaniée en 2017 (Scheffer et al., 2017)) diffèrent par l'âge de début des crises, le type de crise et leur étiologie (Figure 3) et ont des conséquences diverses et variées sur le développement de l'enfant. Le diagnostic du syndrome épileptique est donc fondamental pour une prise en charge adaptée et efficace du patient. De plus, un enfant peut évoluer d'un syndrome à un autre avec le temps ce qui implique une évolution de cette prise en charge thérapeutique (Auvin, 2011).

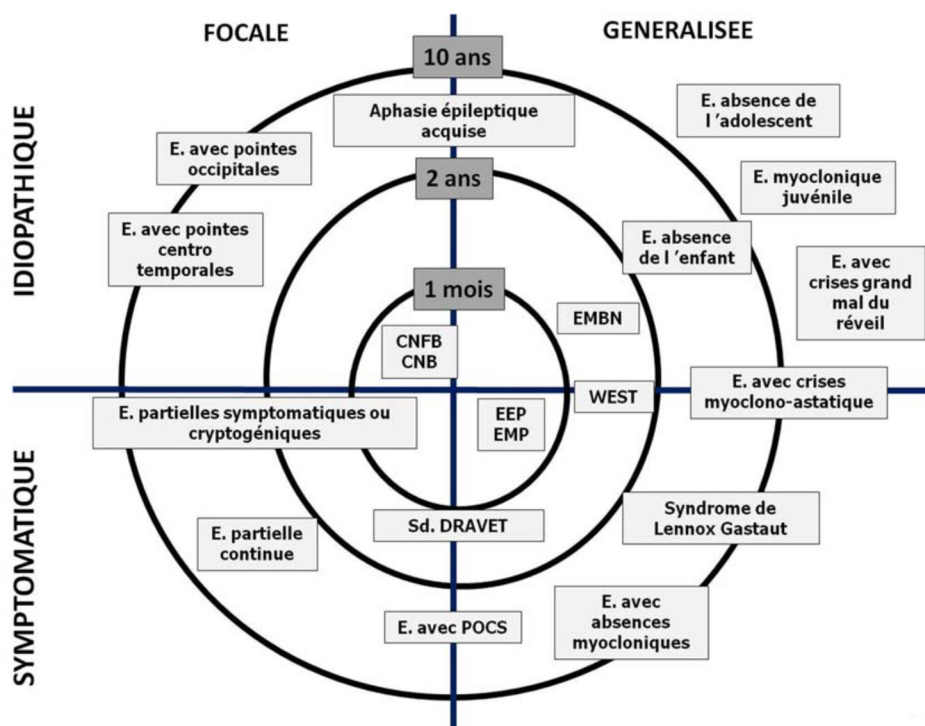


Figure 3. Syndromes épileptiques de l'enfance répertoriés selon le type de crise et l'étiologie

Axe horizontal : type d'épilepsie ; axe vertical : étiologie du syndrome ; cercles concentriques : âge d'apparition de la maladie ; CNB : convulsions néonatales bénignes ; CNFB : convulsions néonatales familiales bénignes ; E : épilepsie ; EEP : Encéphalopathie épileptique précoce avec suppression-burst ; EMBN : Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson ; EMP : Encéphalopathie myoclonique précoce ; Sd : Syndrome ; POCS : Pointes ondes continues du sommeil. Source : Auvin, 2011.

De façon simplifiée, les crises épileptiques peuvent être catégorisées selon le point de départ de la décharge : généralisées si les deux hémisphères cérébraux sont saisis simultanément (comme pour les crises tonico-cloniques généralisées ou les absences), ou focales, si les manifestations cliniques et l'électroencéphalogramme (EEG) suggèrent qu'une seule partie du cerveau est touchée lors de la crise. Une crise peut également avoir un point de départ focal puis se généraliser plus ou moins rapidement : ce sont les *crises généralisées secondaires* (Guerrini, 2006) maintenant dites « focales puis bilatérales » selon la classification des crises elle aussi révisée en 2017 (Scheffer et al., 2017).

Quant à l'étiologie, les épilepsies peuvent être *symptomatiques* : elles sont le résultat d'un dysfonctionnement ou d'une lésion cérébrale préexistante, qui peuvent être dus à une anomalie du développement cortical (malformation), une tumeur germinale au niveau du système nerveux central (SNC), une maladie neurologique, métabolique ou dégénérative, ou encore à des séquelles d'une infection, d'un traumatisme crânien ou d'un accident vasculaire cérébral. Lorsqu'une lésion est très probablement la cause des crises mais que l'imagerie cérébrale est négative, l'épilepsie est dite de cause inconnue. C'est dans ce cadre des épilepsies symptomatiques, que la cause soit connue ou non, que l'on trouve les épilepsies les plus sévères et les plus pharmacorésistantes de l'enfant, les encéphalopathies épileptiques développementales (Scheffer et al., 2017). Au contraire, les épilepsies *idiopathiques* ne sont pas associées à des lésions du cerveau et ont très probablement pour la plupart une cause génétique. Elles sont habituellement *bénignes* (Guerrini, 2006; Milh et al., 2008), spontanément résolutive et pharmacosensibles (Scheffer et al., 2017).

L'évolution de la maladie est variable (Tableau 1). Certaines épilepsies disparaissent spontanément tandis que d'autres sont difficiles à traiter et nécessitent des adaptations de la prise en charge.

Tableau 1. Catégorisation des épilepsies de l'enfance selon leurs aspects pronostiques

Adapté de Guerrini (2006)

Groupe pronostique	Taux dans la population pédiatrique	Traitement	Rémission	Exemple
Epilepsies spontanément résolutive	20 – 30 %	Non nécessaire	Spontanée après quelques années	Epilepsie à paroxysmes rolandiques
Epilepsies pharmacosensibles	30 %	Contrôle facile des crises	Sous traitement après quelques années	Absences
Epilepsies pharmacodépendantes	20 %	Contrôle des crises. Retrait du médicament entraîne une rechute. Traitement à vie	Pas de rémission spontanée	Epilepsie myoclonique juvénile Epilepsie symptomatique focale
Epilepsies pharmacorésistantes	13 – 17 %	Ne contrôle que partiellement ou pas du tout les crises en termes de fréquence et/ou intensité		

L'objectif du traitement diffère d'un patient à un autre. Pour une épilepsie bénigne ou peu résistante, on cherche à obtenir un contrôle complet des crises sans effet secondaire. Dans le cas des épilepsies résistantes, l'objectif est de minimiser le nombre et la fréquence des crises avec une tolérance maximale (Auvin, 2011).

Comme dit précédemment, les syndromes épileptiques de l'enfance surviennent sur un cerveau en développement, donc vulnérable, et dont la croissance et maturation peuvent être perturbées par la survenue des crises. Cette perturbation peut entraîner des troubles psychomoteurs et des difficultés d'apprentissage et d'intégration scolaire. Parmi les troubles

comportementaux, on note les troubles psychotiques, les troubles de l'attention, la dépression, l'auto-induction de crises, l'apparition de crises pseudo-épileptiques... Des troubles du langage ou de la mémoire sont associées aux épilepsies temporales, tandis que les épilepsies frontales induisent plutôt des troubles des fonctions exécutives. Les troubles intellectuels massifs et la détérioration cognitive sont principalement le fait d'encéphalopathies épileptiques. De plus, il existe un risque d'accident et une morbidité accentués chez les enfants épileptiques (Auvin, 2011; Guerrini, 2006; MacAllister and Schaffer, 2007).

La prise en charge du patient dépend du type d'épilepsie dont il est atteint. L'éventail des traitements, médicamenteux et non médicamenteux (comme le régime cétoène ou la stimulation du nerf vague), s'est agrandi ces dernières années, ce qui a permis une amélioration de la prise en charge des patients. Cependant, le besoin de nouvelles thérapeutiques se fait encore fortement ressentir chez les enfants à cause :

- Du risque potentiel de beaucoup de ces molécules sur les fonctions intellectuelles, cognitives et comportementales ;
- De l'existence de syndromes propres à l'enfant, de leur sévérité et du taux élevé de pharmaco-résistance, autant de facteurs qui obligent à tester ces thérapeutiques spécifiquement à l'âge pédiatrique ;
- De l'inefficacité de certains antiépileptiques (AED) face à certains syndromes, qui peuvent parfois même être aggravés ;
- Du manque de molécules accessibles aux jeunes enfants : de nombreuses n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les âges précoces (< 4 ou 6 ans) alors que la plupart des épilepsies débutant pendant la première année de vie sont difficiles à traiter (Guët and Moutard, 2007; Ville, 2010).

Cette carence est la conséquence du nombre peu élevé d'études cliniques menées chez l'enfant, d'une part pour des raisons éthiques (Amann et al., 2013), d'autre part pour des

raisons méthodologiques, comme par exemple l'impossibilité de maintenir des périodes d'observations prolongées sans modification thérapeutique en cas de fréquence de crises élevée. De plus, la multiplicité des syndromes, qui sont en fait autant de maladies rares, ne permet pas d'inclure un grand nombre de patients par syndrome et, donc, impose de développer des stratégies d'essais à faibles effectifs. La recherche en pharmacologie chez l'enfant est donc fondamentale pour augmenter l'accès aux nouveaux traitements à cette population. C'est dans cette optique qu'a été publié le nouveau règlement CE 1901/2006 sur le développement du médicament en Pédiatrie.

Cadre réglementaire de la recherche et du développement médicamenteux en pédiatrie

En 2006, le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne ont statué en faveur d'un nouveau règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique (CE 1901/2006) modifiant ainsi les directives antérieures. Le but de cette démarche était de pallier au manque d'études et de données en pédiatrie, en particulier concernant la dose, lors de la mise sur le marché des médicaments, au manque d'arsenal thérapeutique dans certaines pathologies et à l'inadéquation des formulations commercialisées. Pour se faire, le développement des médicaments à usage pédiatrique a été facilité, ainsi que leur accessibilité, tout en assurant que ce développement fasse l'objet de recherches éthiques sans soumettre cette population à des essais cliniques inutiles ni retarder la mise sur le marché aux autres tranches d'âges.

Un nouveau comité scientifique, le Comité Européen Pédiatrique (PDCO), a donc été institué au sein de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Ce comité est constitué de 12 membres, et autant de suppléants, et son rôle principal est d'apporter son expertise scientifique dans l'évaluation des plans d'investigation en pédiatrie (PIP). Le PIP est un

document détaillant le programme de recherche et développement (R&D), via un calendrier détaillé, et les mesures proposées pour assurer l'efficacité et la sécurité du médicament dans la population pédiatrique.

L'introduction de ce PIP dans le cadre juridique de la R&D pharmaceutique a pour objectif d'intégrer le développement en pédiatrie dans les programmes de développement chez l'adulte. Ainsi, l'industriel se doit de réaliser des essais cliniques pertinents sur la population pédiatrique. Pour rappel, les essais cliniques sont divisés en quatre phases :

- 1) La phase 1, habituellement menée chez un petit groupe de volontaires sains (adultes, il ne peut y avoir de volontaires sains enfants), a pour but d'étudier la PK et la toxicité du médicament ;
- 2) La phase 2 vise à tester l'efficacité du traitement sur un nombre relativement faible de volontaires porteurs de la maladie cible. Cette phase permet aussi d'étudier l'innocuité et les effets secondaires du médicament, d'optimiser sa galénique et de déterminer la relation dose/effet ;
- 3) La phase 3 vise également à évaluer l'efficacité et l'innocuité du médicament mais à plus grande échelle. Un plus large nombre de patients est inclus dans ce type d'étude où le traitement est comparé à un placebo ou à un traitement de référence (études de supériorité ou de non-infériorité). Enfin, elle permet aussi d'étudier les possibles interactions PK, d'élaborer les schémas posologiques et d'évaluer les rapports bénéfice/risque et coût/bénéfice. A l'issue de cette phase, la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est soumise aux Autorités compétentes.
- 4) Après la commercialisation du médicament, des études sont menées pour approfondir les connaissances dans les conditions réelles d'utilisation du médicament, d'évaluer et proposer de nouveaux schémas posologiques et détecter les effets indésirables rares.

Les enfants participent généralement dans les phases tardives des essais cliniques (phases 2 à 4), après avoir obtenu suffisamment de données d'efficacité et innocuité chez l'adulte.

Une directive européenne a été publiée en 2006 sur le rôle de la PK dans le développement de médicaments dans la population pédiatrique (EMEA/CHMP/EWP/147013/2004) et indique que les études de PK peuvent être utilisées pour extrapoler des résultats d'efficacité ou de sûreté de l'adulte à l'enfant, ou entre différentes classes d'âges pédiatriques. Ces classes d'âges sont les suivantes :

- Nouveau-nés prématurés
- Nouveau-nés à terme (0 – 27 jours)
- Nourrissons (28 jours – 23 mois)
- Enfants (2 – 11 ans)
- Adolescents (12 – 17 ans)

Lors de l'extrapolation à la population pédiatrique, une étude PK seule peut être utilisée si l'exposition adulte produit la même efficacité chez l'enfant. Dans le cas contraire, une étude PK-PD est nécessaire. L'extrapolation peut aussi s'effectuer entre différentes indications, tant que la maladie n'affecte pas la PK du médicament.

Concernant les études PK dans la population pédiatrique, elles peuvent être réalisées sur une tranche d'âge spécifique ou couvrir toute la population pédiatrique. La directive rappelle que, pour des raisons éthiques, les études pédiatriques ne peuvent être réalisées que chez des patients pouvant retirer des bénéfices du traitement, c'est-à-dire des enfants malades et potentiellement fragiles. Le design de l'étude doit donc être optimisé afin d'obtenir le maximum d'information en tenant compte des particularités de la population en étude et de la possibilité de réaliser des prélèvements. Ainsi, la méthode de choix est l'analyse de population avec des modèles non-linéaires à effets mixtes (MNLEM). En effet, cette méthode

permet de combiner les données de sujets ayant reçu des régimes de doses différents et soumis à des protocoles variés.

Dans son guide pour l'industrie, l'autorité compétente américaine (FDA, *Food and Drug Administration*) recommande également l'analyse de population pour étudier la PK dans la population pédiatrique, ainsi que d'effectuer des extrapolations de l'adulte à l'enfant pour minimiser le nombre d'essais conduits dans la population pédiatrique. Ainsi, la FDA présente un algorithme (Figure 4) permettant de décider, selon les hypothèses émises, si une étude PK doit être conduite dans la population pédiatrique ou si l'extrapolation est préférable (Food and Drug Administration, 2014). Dans les deux cas, le but est de déterminer les ajustements de posologies au cours de l'enfance pour obtenir la même exposition et efficacité que chez l'adulte.

Planification d'études pédiatriques et algorithme d'extrapolation

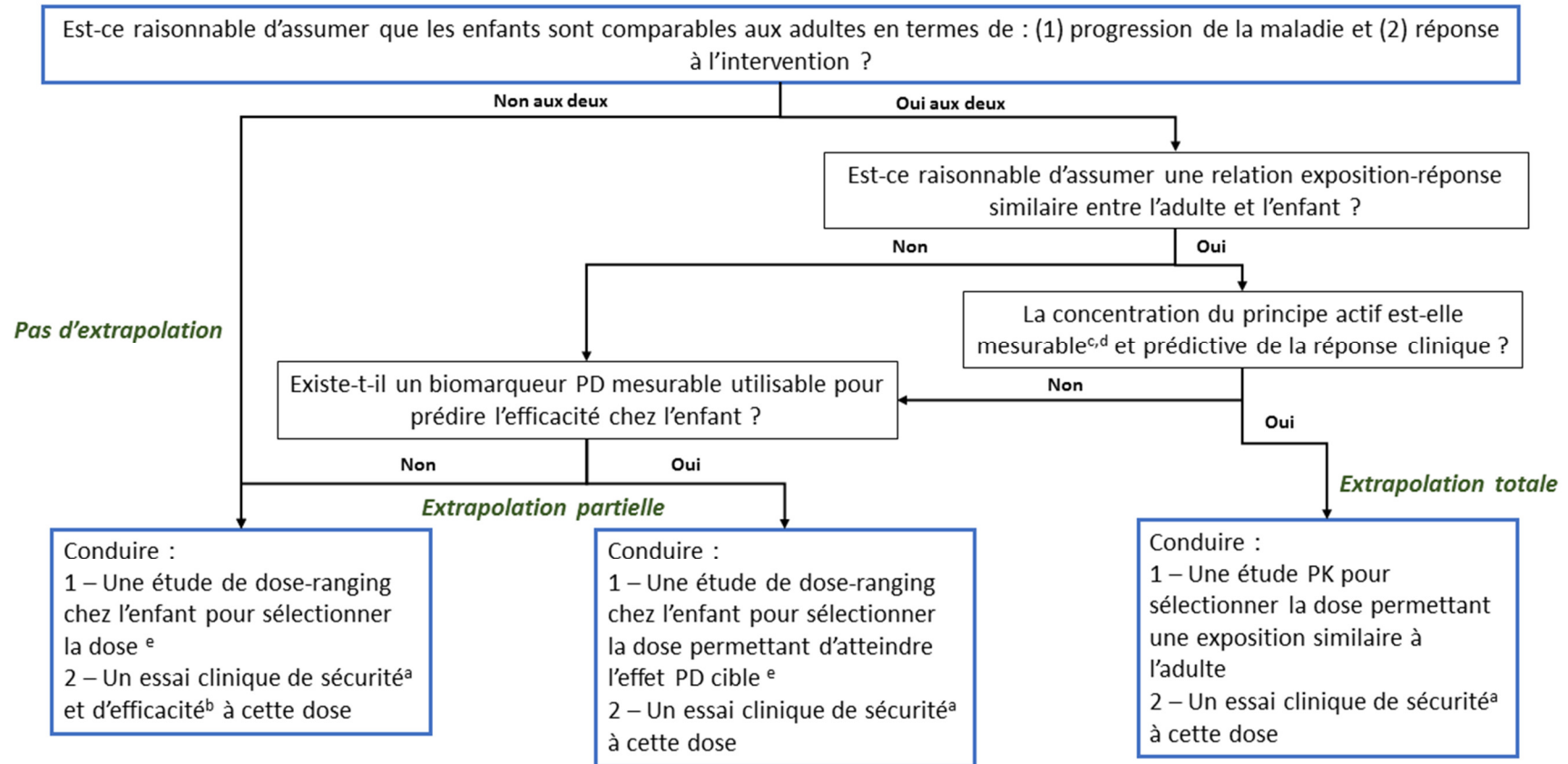


Figure 4. Arbre décisionnel sur l'extrapolation de l'adulte à l'enfant par la FDA.

^a Pour les médicaments à action locale, la PK plasmatique aux doses sélectionnées fait partie des données de sécurité obligatoires. ^b Pour l'extrapolation partielle, un unique essai d'efficacité peut être suffisant. ^c Pour les médicaments à action systémique, la mesure doit être plasmatique. ^d Pour les médicaments à action locales (par exemple, intraluminal ou muqueuse), la mesure doit être plasmatique uniquement s'il est raisonnable de penser que la concentration systémique est un reflet de la concentration dans le site d'action. ^e Quand c'est approprié, l'utilisation de techniques de modélisation et simulation (avec des données pédiatriques si nécessaire) et/ou de simulation d'essais est recommandée pour la sélection de doses.

Particularités pharmacocinétiques de la population pédiatrique

La pharmacocinétique étudie l'évolution des concentrations du médicament en fonction du temps, permettant ainsi de quantifier mathématiquement le parcours du médicament dans l'organisme. Trois principaux processus régissent la PK : l'absorption, la distribution et l'élimination, traditionnellement divisée en métabolisme et excrétion. Ensemble, ils forment l'acronyme ADME.

La dose à administrer dépend de la PK et de la PD de la molécule. Chez l'enfant, tous les processus pharmacocinétiques, de l'absorption à l'élimination, peuvent être affectés par le développement et la maturation au cours de la croissance. De nombreuses subtilités, qui seront décrites dans cette partie, distinguent donc cette population des autres et doivent être prises en compte lors du choix de la posologie.

1. Absorption

L'absorption est le processus par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation générale. Elle est influencée par la physiologie des surfaces d'absorption, en particulier le tractus gastro-intestinal (GI). Il est donc attendu que toute modification liée au développement de l'enfant conduise à des variations de l'absorption des xénobiotiques et, donc, de leur biodisponibilité (F).

1.1. Administration par voie orale

La voie orale est la plus communément utilisée chez l'enfant. Des changements liés à la maturation peuvent être attendus au niveau du pH gastro-intestinal, de la vidange gastrique, de l'activité enzymatique ou encore de la flore intestinale.

1.1.1. pH gastrique

Le pH gastrique influence la stabilité et le degré d'ionisation des molécules ce qui peut entraîner des conséquences sur leur biodisponibilité. Neutre à la naissance (pH = 6 – 8), il diminue brusquement à des valeurs de 1-3 pendant les premières 24h de vie. Après 8 à 10 jours, il retourne à la neutralité puis diminue progressivement jusqu'aux valeurs adultes. Entre 2 et 3 ans, le pH est environ 2-3 (Fernandez et al., 2011; Strolin Benedetti et al., 2005). En effet, à cet âge, la quantité d'acide gastrique (acide chlorhydrique, HCl) sécrétée par unité de poids corporel est identique à l'adulte (Stewart and Hampton, 1987). Chez les enfants plus jeunes, la production diminuée de HCl et du volume total des sécrétions gastriques et la conséquent augmentation du pH entraînent :

- une diminution de l'absorption des médicaments nécessitant de l'acidité pour se dissoudre ou être absorbés ;
- une augmentation de l'absorption des molécules labiles en milieu acide ;
- une diminution de la biodisponibilité des acides faibles;
- une augmentation de la vitesse d'absorption des molécules basiques.

Ces modifications de pH n'exercent pas d'effet sur l'absorption des molécules non sensibles au pH qui sont absorbées dans l'intestin grêle (Strolin Benedetti et al., 2005).

1.1.2. Vidange gastrique

Chez l'adulte, la vidange gastrique se réalise en deux phases : une première rapide (10 – 20 min) puis une seconde plus lente et exponentielle. Chez le prématuré, elle est lente et linéaire, mais tout de même 10% plus rapide qu'un nouveau-né à terme (Gupta and Brans, 1978), chez lequel elle peut durer 6 à 8 h (Strolin Benedetti et al., 2005). Les valeurs adultes ne sont qu'atteintes qu'à 6 à 8 mois de vie (Fernandez et al., 2011). Cette augmentation du temps de vidange gastrique entraîne un retard dans l'absorption des médicaments qui peut aussi s'avérer incomplète, malgré le contact prolongé avec la muqueuse GI.

1.1.3. Transit intestinal

Le temps de transit intestinal est plus court chez les jeunes enfants, dû à une augmentation de la motilité intestinale. Ceci peut provoquer une absorption incomplète des formulations à libération prolongée (Fernandez et al., 2011; Strolin Benedetti et al., 2005). Au contraire, le temps de transit est augmenté chez le prématuré à cause de l'immaturation de l'activité intestinale en termes de fréquence et d'amplitude des contractions duodénales, qui augmentent avec l'âge gestationnel (Berseth, 1989).

1.1.4. Enzymes métaboliques intestinales et transporteurs d'efflux

De nombreuses altérations du métabolisme et du transport actif intestinal sont liées à la maturation de ces systèmes mais ne sont cependant pas bien caractérisées. L'activité du cytochrome intestinal 1A1 (CYP1A1) augmente avec l'âge tandis que celle du glutathion-S-transférase diminue jusqu'à la préadolescence. Concernant la P-glycoprotéine (P-gp), il n'y a pas de données attestant de son développement chez l'enfant (Kearns et al., 2003).

1.1.5. Autres facteurs

L'immaturation de la sécrétion et de l'activité biliaire et pancréatique peut aussi influencer l'absorption chez le nouveau-né et le nourrisson. En effet, la diminution des niveaux de sels biliaires et fluides pancréatiques dans le lumen intestinal entraîne une malabsorption des graisses et des composées lipophiles pendant les premiers mois de vie (Fernandez et al., 2011; Strolin Benedetti et al., 2005). Il existe également des modifications âge-dépendantes de la microflore intestinale qui altèrent le métabolisme par le microbiote intestinal (Kearns et al., 2003). De plus, les enzymes responsables du premier passage intestinal et les transporteurs d'efflux sont également des systèmes immatures dans cette population. L'immaturation de la muqueuse intestinale influence également l'absorption chez l'enfant, en raison de plusieurs facteurs tels que la diminution de la motilité intestinale et de l'activité enzymatique

protéolytique, de la diminution de la sécrétion d'immunoglobuline A, du nombre de lymphocytes B réduit, de l'augmentation de la perméabilité intestinale...(Buatois et al., 2014; Fernandez et al., 2011).

1.2. Administration par les autres voies extravasculaires

Absorption cutanée : augmentée pendant l'enfance car la couche cornée est plus fine, la perfusion et l'hydratation de l'épiderme sont plus importantes et le ratio surface corporelle : poids corporel est plus élevé que chez l'adulte. Ceci implique une exposition systémique plus importante et un risque de toxicité accru (Kearns et al., 2003).

Absorption intramusculaire : erratique et peu fiable, elle est diminuée chez le nouveau-né dû à un flux sanguin du muscle squelettique plus faible ainsi qu'à une masse musculaire plus faible et des contractions musculaires inefficaces. Cependant, ces effets peuvent être compensés par l'augmentation de la densité capillaire des muscles que l'on note chez les plus petits (Kearns et al., 2003; Strolin Benedetti et al., 2005). En raison du faible développement musculaire, l'administration IM est contre-indiquée au niveau du muscle fessier jusqu'à 2 ans, ainsi qu'au niveau du muscle deltoïde jusqu'à 36 mois.

Absorption rectale : elle est non modifiée chez l'enfant (Strolin Benedetti et al., 2005). On note cependant une augmentation de la biodisponibilité des médicaments fortement métabolisés administrés dans la partie supérieure du rectum (passage par le foie avant d'atteindre la circulation) chez le nouveau-né et le nourrisson, sûrement liée à l'immaturité du métabolisme hépatique. L'augmentation des contractions rectales peut cependant contribuer à l'expulsion plus rapide des formes solides et, donc, diminuer la biodisponibilité des formulations à libération prolongée (Fernandez et al., 2011; Kearns et al., 2003; Strolin Benedetti et al., 2005).

Absorption intra-pulmonaire : liée au développement de l'architecture des poumons et à la capacité ventilatoire. L'absorption systémique de cette voie d'administration locale peut donc en être altérée (Fernandez et al., 2011; Kearns et al., 2003; Strolin Benedetti et al., 2005).

2. Distribution

La distribution des médicaments est un processus de transfert réversible entre la circulation sanguine et les différents organes et tissus qui dépend des propriétés physico-chimiques de la molécule mais aussi de nombreux paramètres physiologiques qui évoluent avec l'âge et affectent la distribution. Parmi ceux-ci, la liaison aux protéines plasmatiques, la composition corporelle, la perfusion des organes, le flux sanguin local, l'équilibre acido-basique ou encore la perméabilité cellulaire influencent la distribution dans la population pédiatrique.

2.1. Liaison aux protéines plasmatiques

Les modifications de distribution liées à la liaison aux protéines plasmatiques (PP) dépendent de la concentration de PP disponibles, de la constante d'affinité pour les PP, du nombre de sites de liaison, des conditions physiopathologiques et de la présence de composés endogènes qui peuvent altérer cette liaison et causer des interactions pharmacocinétiques. Chez le nouveau-né et le nourrisson, la fraction libre est généralement augmentée (Fernandez et al., 2011; Kearns et al., 2003). En effet, la concentration totale de PP est diminuée (59 g/L par rapport à 72 g/L chez l'adulte (Ehrnebo et al., 1971)) : les concentrations d'albumine augmentent progressivement de 35-37 g/L chez le nourrisson à 45-48 g/L chez l'adulte (Ehrnebo et al., 1971), celles de l' α -1 glycoprotéine acide, qui sont 50% inférieures aux valeurs adultes chez le nouveau-né, augmentent pendant la première année de vie (Fernandez et al., 2011; Strolin Benedetti et al., 2005). De plus, chez le nouveau-né, les PP sont qualitativement différentes et présentent une affinité plus faible aux xénobiotiques. L'albumine fœtale a, par exemple, une affinité plus faible pour les acides faibles (Brodersen

and Honoré, 1989). En outre, chez le nouveau-né, on note aussi une augmentation des valeurs sériques de bilirubine et des acides gras non estérifiés, qui déplacent les molécules fortement liées par compétition à l'albumine. L'augmentation de la fraction libre de ces molécules peut augmenter l'effet thérapeutique ou le risque de toxicité (Fernandez et al., 2011).

2.2. Perméabilité membranaire

En plus de l'augmentation de la fraction libre, la perméabilité des membranes est augmentée chez le nouveau-né. La barrière hémato-encéphalique (BHE) est immature chez le nouveau-né et donc plus perméable, ce qui entraîne une augmentation de la pénétration des xénobiotiques au niveau cérébral. Cela peut avoir des conséquences positives pour les médicaments avec un faible pouvoir de pénétration, mais aussi négatives, avec l'augmentation du risque de toxicité cérébrale. Outre cette immaturité de la BHE, le cerveau des jeunes enfants est proportionnellement plus large, ce qui augmente le volume dans lequel le médicament peut se distribuer et donc le volume de distribution (Fernandez et al., 2011; Strolin Benedetti et al., 2005).

2.3. Composition corporelle

La composition corporelle d'eau et de lipides (ou le ratio eau : graisse) varie tout au cours de la vie. Par rapport aux adultes, les nouveau-nés et nourrissons ont une proportion supérieure d'eau (80-90 % vs 55-60%) et de fluides extracellulaires (40% vs 20% du poids corporel). Au contraire, le taux de lipides est bas (10-15 %) et augmente jusqu'à la préadolescence avant de se stabiliser (Fernandez et al., 2011; Friis-Hansen, 1961; Kearns et al., 2003). Ces modifications ont pour conséquence d'augmenter le volume de distribution des molécules hydrophiles et de diminuer ce volume pour les molécules hydrophobes chez l'enfant.

3. Métabolisme

Le métabolisme d'une molécule consiste en sa transformation chimique afin de favoriser son élimination de l'organisme. Historiquement, on distingue deux grands types de réactions métaboliques : les réactions de phase I (oxydation, réduction et hydrolyse) qui modifient la molécule structurellement en introduisant des groupes fonctionnels, et les réactions de phase II (glucuro-conjugaison, sulfo-conjugaison, acétylation et alcoylation) qui sont des réactions de conjugaison qui aboutissent à la formation de substances hydrosolubles. Toutes ces voies de biotransformation sont effectuées par des systèmes enzymatiques qui évoluent au cours du développement avec une importante variabilité interindividuelle. Ainsi, certains métabolites sont exclusifs de la population pédiatrique et, surtout, le ratio parent : métabolite peut différer grandement entre les adultes et les enfants.

Même si le métabolisme existe au niveau pulmonaire, rénal ou intestinal, la biotransformation est essentiellement hépatique et ce chapitre se concentrera sur cet organe.

3.1. Réactions de phase I

3.1.1. Cytochromes P450

Les cytochromes P350 (CYP) catalysent l'oxydation de nombreux substrats lipophiles. En général, le développement des CYP débute assez tôt dans la gestation. En effet, la quantité totale de CYP du foie fœtal est à peu près 1/3 (varie entre 30 et 60%) des valeurs adultes qui sont atteintes à 10 ans (Fernandez et al., 2011; Hines and McCarver, 2002; Strolin Benedetti et al., 2005). Les CYP sont divisés en quatre familles constitués de plusieurs enzymes qui ont chacun un profil de maturation spécifique. En effet, on retrouve certaines CYP au niveau fœtal (CYP3A7 et 4A1) dont l'activité décroît en période post-natale. D'autres enzymes, non détectées dans le fœtus, voient leur activité augmenter juste quelques heures après la naissance (CYP2D6 et 2E1). Enfin, l'activité de certaines enzymes commence à augmenter

doucement après quelques semaines de vie (CYP3A4, 2C, 2B et, en dernier, 1A2). De plus, certaines formes sont inductibles et de nombreux polymorphismes génétiques existent. Toutes ces particularités peuvent avoir de fortes implications dans la clairance (CL) hépatique des enfants.

La sous-famille CYP1A contient deux isoformes : CYP1A1, principalement extra-hépatique, et CYP1A2. Quasiment indétectable à la naissance, l'activité de ce dernier devient détectable à partir de 1 – 3 mois de vie, atteint 50% de la valeur adulte à 1 an, puis est comparable à l'adulte à l'âge de 3 ans (Strolin Benedetti et al., 2005). Quant à la sous-famille CYP2A, l'isoforme CYP2A6 n'est pas exprimée dans le foie fœtal. Son expression atteint des niveaux adultes vers 1 an et est supérieure à celle du CYP2A7 (Alcorn and McNamara, 2002; Strolin Benedetti et al., 2005).

La sous-famille CYP2C est quasi indétectable chez le nouveau-né, son expression augmente jusqu'à 1/3 des valeurs adultes à 1 mois et se maintient stable à partir de 1 an. Les principales isoenzymes de cette sous-famille sont le CYP2C9 et le CYP2C19. Au niveau fœtal, seul 1 – 2% du niveau d'expression observé chez l'adulte est détecté pendant le premier trimestre de gestation pour le CYP2C9. Ce pourcentage augmente jusqu'à 30% lors du 3^{ème} trimestre. Entre la naissance et l'âge de 5 mois, l'activité du CYP2C9 atteint 50% de l'activité adulte. Concernant le CYP2C19, à huit semaines de gestation, le fœtus présente un taux d'enzyme égal à la naissance, à savoir 12 – 15% des valeurs adultes. A 10 ans, l'activité du CYP2C19 est similaire à l'adulte (Fernandez et al., 2011; Strolin Benedetti et al., 2005).

Malgré une faible abondance, le CYP2D6 contribue fortement à la biotransformation des xénobiotiques. Indétectable dans le foie fœtal, son expression augmente rapidement pendant la 1^{ère} semaine de vie et atteint 2/3 des valeurs adultes à 5 ans (Fernandez et al., 2011). Le CYP2E1, responsable du métabolisme de petites molécules, voit son expression augmenter

rapidement dans les 24h suivant la naissance, puis de façon régulière jusqu'à atteindre les valeurs adultes entre 1 et 10 ans (Alcorn and McNamara, 2002; Fernandez et al., 2011).

La sous-famille CYP3A est la plus importante du foie humain, représentant 30-40% de la quantité totale de cytochromes. Le CYP3A4 est l'isoforme majoritaire dans le foie adulte, tandis que le CYP3A7 est le principal CYP chez l'embryon. L'activité de ce dernier est maximale pendant la première semaine de vie puis diminue progressivement, atteignant des niveaux indétectables chez l'adulte (Kearns et al., 2003). Au contraire, les taux de CYP3A4 sont très faibles voire inexistant dans le foie fœtal et commencent à augmenter à la naissance jusqu'à atteindre 30-40% de l'activité adulte à 1 mois (Strolin Benedetti et al., 2005). Quant au CYP3A5, il est plus exprimé chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte. L'expression totale des CYP3A se maintient à peu près constante au cours du développement, dû à la transmutation entre le CYP3A7 et le CYP3A4 au début de l'enfance. Cependant ces deux isoformes n'ont pas les mêmes capacités catalytiques et exhibent différents substrats (Alcorn and McNamara, 2002).

3.1.2. Flavines mono-oxygénases

L'ontogénie des flavines mono-oxygénases (FMO) rappelle celle des CYP3A. En effet, une isoenzyme (FMO1) est spécifique au fœtus tandis que la FMO3 est exprimé chez l'adulte. Plus précisément, la FMO1 est principalement exprimée dans le foie fœtal, à 8 – 15 semaines de gestation, temps à partir duquel son expression décroît jusqu'à disparaître complètement 3 jours après la naissance. L'expression de FMO3 est très faible à 8 – 15 semaines et devient détectable à partir de l'âge de 1 – 2 ans puis augmente jusqu'à l'âge adulte. Contrairement au CYP3A, il existe une étape pendant le développement (le nouveau-né) où ce système enzymatique n'est pas exprimé (Strolin Benedetti et al., 2005).

3.1.3. Monoamine oxydases

Concernant les monoamine oxydases (MAO), l'activité de l'isoforme MAO-A est très élevée à la naissance et décroît rapidement au cours des 2 premières années de vie jusqu'à se stabiliser, tandis que l'activité du MAO-B est faible à la naissance et n'augmente que plus tard dans l'enfance (Strolin Benedetti et al., 2005).

3.1.4. Alcool déshydrogénase

La diminution de la clairance de l'éthanol chez le nouveau-né témoigne d'une immaturité de l'alcool déshydrogénase (ADH) dans cette population. Son activité atteint ou dépasse les valeurs adultes entre 12 et 30 mois (Strolin Benedetti et al., 2005).

3.2. Réactions de phase II

Les N-acétyltransférases (NAT) greffent un groupe acétyle à leurs molécules substrats. L'activité de la NAT1 est présente chez le nouveau-né et augmente chez le nourrisson pour ensuite diminuer chez l'enfant. La maturation de la NAT2 n'est pas complète avant la première ou deuxième année de vie (Strolin Benedetti et al., 2005). C'est à partir de la quatrième année de vie que les phénotypes *acétyleur lent* et *acétyleur rapide* se distinguent (Fernandez et al., 2011).

La méthylation, médiée par les N-méthyltransférases est bien développée dès la naissance, contrairement à la déméthylation oxydative (Fernandez et al., 2011).

La glucuroconjugaison est particulièrement altérée chez l'enfant. Différents auteurs rapportent que l'activité adulte est atteinte au bout de 3 – 6 mois, 1 an, 3 ans ou même plus tard (Strolin Benedetti et al., 2005). Il existe 16 glucuronosyltransférases (UGT) différentes chez l'homme. Neuf d'entre elles appartiennent à la sous-famille UGT1. L'activité fœtale de l'UGT1A1 représente moins de 1% de l'activité adulte. Son expression est stimulée par la naissance, indépendamment de l'âge gestationnel, et son activité atteint des valeurs adultes entre 3 et 6

mois. L'UGT1A6 est aussi indétectable dans le fœtus mais n'atteint des valeurs adultes qu'à partir de l'âge de 10 ans. Au contraire, l'activité de l'UGT1A3 est présente dans le foie fœtal et néonatal à hauteur de 30% des valeurs adultes. L'expression de l'UGT2B7 dans le foie fœtal est de 10 – 20% à 15 – 27 semaines de gestation, augmente après la naissance et atteint des valeurs adultes entre 2 et 6 mois. Seulement 3% des niveaux adultes en UGT2B17 sont détectées dans le foie fœtal. Ce taux augmente à 13% chez le nouveau-né (Wildt et al., 1999). Lors de l'adolescence, on peut noter une suractivité de certaines UGT et, par conséquent, une augmentation de la clairance de ses substrats (Buatois et al., 2014).

La glutathion S-transférase (GST) catalyse la conjugaison du glutathion avec ses substrats. L'expression hépatique de GSTA1 et GSTA2 est détectable à partir de 10 semaines de gestation. Leurs expressions augmentent 1.5 et 4 fois, respectivement, pour atteindre des niveaux adultes, entre les âges de 1 an et 2 ans. L'isoforme GSTM présente les niveaux les plus faibles au niveau fœtal. Ces niveaux augmentent après la naissance, d'un coefficient 5. Le GSTP1 présente les niveaux les plus élevés dans le foie fœtal et continue présent chez le nouveau-né, mais est indétectable chez l'adulte (McCarver and Hines, 2002).

4. Excrétion

L'excrétion rénale dépend de trois processus : la filtration glomérulaire (GFR), la sécrétion (ST) et la réabsorption tubulaires (RT). Ces trois processus sont cumulatifs, de sorte que :

$$\text{Elimination rénale} = GFR + ST - RT$$

Le flux sanguin rénal augmente avec l'âge du fait de l'augmentation du débit cardiaque et de la diminution de la résistance vasculaire. Chez le nouveau-né, ce flux représente 5 – 6% du débit cardiaque (~12 mL/min) puis augmente à 15 – 25% après une année de vie (140 mL/min) pour atteindre des valeurs adultes après 2 ans (1.1 L/min) (Alcorn and McNamara, 2002).

Les trois processus participant à l'excrétion rénale sont aussi affectés par le développement. Chez le nouveau-né, l'élimination rénale de certains médicaments est donc diminuée à cause de l'immaturité de ces voies. Au contraire, chez l'enfant la clairance rénale peut être plus importante que chez l'adulte, ce qui peut être dû à une augmentation de la sécrétion tubulaire (Fernandez et al., 2011).

Une autre différence entre l'adulte et l'enfant concerne le pH urinaire. Cette valeur est habituellement plus basse chez l'enfant ce qui peut influencer la réabsorption des bases et acides faibles (Alcorn and McNamara, 2002).

4.1. Filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est un processus passif qui consiste en le passage de petites molécules non liées aux protéines plasmatiques vers le glomérule. La GFR varie avec l'âge et est corrélé avec l'âge post-conceptionnel (Fernandez et al., 2011). Par conséquent, les nouveau-nés prématurés présentent une GFR inférieure aux nouveau-nés à terme qui ne possèdent que 35% de la GFR adulte (Tableau 2).

Tableau 2. Taux de filtration glomérulaire rapporté à la surface corporelle chez les nouveau-nés prématurés et à terme et l'adulte

Source : Strolin Benedetti et al. (2005)

Nouveau-nés prématurés (âge gestationnel = 29 – 34 semaines)	~ 15 ml/min/1.73m ²
Nouveau-nés à terme (âge gestationnel = 38 – 42 semaines)	~ 40 ml/min/1.73m ²
Adultes	100 ml/min/1.73m ²

Il n'y a pas de consensus sur l'âge auquel la GFR atteint des valeurs adultes. Différents auteurs parlent de maturité atteinte à 3 mois (Strolin Benedetti et al., 2005), 6 mois (Alcorn and McNamara, 2002; Fernandez et al., 2011) ou 12 mois (Chen et al., 2006; Kearns et al., 2003; Rodieux et al., 2015). Néanmoins, il est admis qu'une fois passé cet âge, la GFR

continue d'augmenter et dépasse les valeurs adultes (par kilogramme) jusqu'à l'âge pré-pubère (Chen et al., 2006; Rodieux et al., 2015; Strolin Benedetti et al., 2005).

4.2. Sécrétion tubulaire

La sécrétion tubulaire est un transfert actif du sang vers le tubule. La capacité de sécrétion tubulaire augmente rapidement après la naissance. Des niveaux adultes sont observés à l'âge de 7 mois. Ces niveaux peuvent être dépassés par la suite, chez l'enfant et l'adolescent, avant de redescendre aux valeurs adultes (Fernandez et al., 2011).

4.3. Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire est majoritairement passive mais peut être réalisée de façon active. Peu d'information existe concernant le développement de la capacité de réabsorption des tubules rénaux. Il semblerait cependant que ce développement soit un processus continu qui atteint la maturité entre l'âge de 1 an et 3 ans (Hua et al., 1997).

Méthodes pharmacocinétiques utilisées en pédiatrie

Il est important d'étudier la PK au cours de l'enfance à cause de toutes les particularités liées au développement qui ont été décrites en amont mais cela doit être fait de façon éthique et en limitant l'invasivité de ce type d'étude. En effet, la méthode pour obtenir les échantillons sanguins la plus communément utilisée est la ponction veineuse. Cette méthode est douloureuse pour l'enfant, physiquement et psychologiquement (Altamimi, Choonara, and Sammons 2016). De plus, les enfants ont un volume sanguin total (VST) inférieur à l'adulte. Une recommandation de l'EMA indique que pas plus de 3% du VST du nouveau-né ne doit être prélevé en 4 semaines et pas plus de 1% à chaque temps de prélèvement (European

Medicines Agency 2007). Chez l'enfant, différentes recommandations indiquent de ne pas dépasser 1 à 5 % du VST en 24h ni 10% en 8 semaines (Howie 2011).

Quand il s'agit d'étudier la pharmacocinétique chez l'enfant, deux approches peuvent être utilisées. La première est la méthode en deux étapes (*two-stage approach*, TSA). La première étape consiste à estimer les paramètres pharmacocinétique de chaque sujet, individuellement. Lors de la deuxième étape, les résultats sont moyennés et la variabilité interindividuelle est calculée. Cette méthode a de nombreuses limitations : 1) il faut de nombreux prélèvements par sujets, 2) tous les sujets doivent avoir le même protocole et donc le même nombre de prélèvements, 3) il est impossible de distinguer la variabilité interindividuelle de la variabilité intra-individuelle et 4) la variabilité interindividuelle calculée est souvent surestimée (Cock et al., 2011).

La pharmacocinétique de population permet de remédier à tous les inconvénients de la TSA. En effet, elle permet de traiter des bases de données éparées et déséquilibrées, habituelles dans les études pédiatriques, ainsi que des données riches. Elle permet aussi d'estimer la variabilité inter et intra-individuelle, de déterminer les caractéristiques démographiques, génétiques ou pharmacologiques pouvant expliquer ces variabilités et, enfin, de quantifier l'effet de ces covariables explicatives sur les paramètres PK.

1. Analyse de population

Cette méthode consiste à analyser simultanément les données de toute une population à l'aide de modèles non-linéaires à effets mixtes. Ces modèles sont non-linéaires car les concentrations ne sont pas liées de façon linéaire aux paramètres. Quant aux effets mixtes, il s'agit des effets fixes (les paramètres moyens de la population et les covariables) et les effets aléatoires qui décrivent la variabilité des paramètres pharmacocinétiques. Les effets aléatoires quantifient la variabilité qui ne peut être expliquée par les effets fixes et consistent en la

variabilité interindividuelle, la variabilité inter-occasion et la variabilité intra-individuelle ou résiduelle (Ette and Williams, 2004a; Mould and Upton, 2013).

Dans un modèle de population, la variable dépendante d'intérêt, comme la concentration observée, peut être caractérisée de la façon suivante :

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \psi_i) + g(x_{ij}, \psi_i, \xi) \varepsilon_{ij}$$

Où :

- y_{ij} est l'observation au temps t_{ij} (variable dépendante), $j = 1, \dots, n_i$, n_i étant le nombre total d'observations pour l'individu i ,
- la fonction f est le modèle structurel,
- x_{ij} est un vecteur de quantités connues (dose et temps),
- ψ_i sont les paramètres individuels, décrit par :

$$\psi_i = H(\mu, c_i, \eta_i)$$

Où :

- c_i est le vecteur des covariables
- μ est le vecteur des effets fixes
- η_i est le vecteur des effets aléatoires interindividuels
- ε_{ij} est le vecteur des effets aléatoires représentant l'erreur résiduelle.
- la fonction g est une fonction vectorielle, et ξ dénote les paramètres de ce modèle.

1.1. Modèle de population

Les modèles de populations comprennent deux aspects :

- le modèle structurel qui décrit la courbe des concentrations en fonction du temps dans la population. En PK, il est construit en fonction des processus ADME et reflète le nombre de compartiments où la molécule diffuse et son mode d'élimination ou de

transformation. Le nombre de compartiments représente le nombre de pentes visibles avec les données disponibles (Figure 5). Habituellement, on utilise des modèles de 1 à 3 compartiments, c'est-à-dire, un compartiment central et, éventuellement, un ou deux compartiments périphériques. Le modèle structurel est identique pour tous les individus et permet le calcul des paramètres PK moyens dans la population et des relations entre ces paramètres et les covariables ;

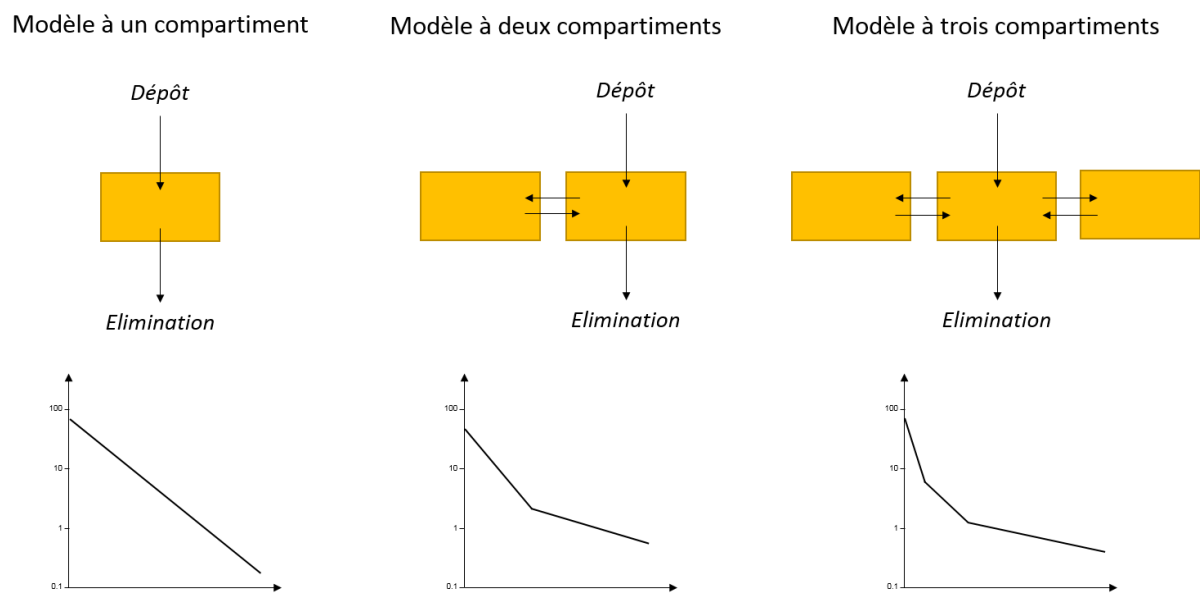


Figure 5. Différents modèles pharmacocinétiques et les courbes qui leur sont associées

- le modèle statistique qui décrit la variabilité inter et intra-individuelle et la variabilité inter-occasion, des paramètres dans la population.

1.1.1.1. Effets aléatoires

La variabilité interindividuelle (IIV) décrit la variance d'un paramètre entre les différents individus de la population, quantifiant l'écart entre le paramètre moyen de la population et le paramètre individuel. La variabilité intra-individuelle ou l'erreur résiduelle définit l'écart entre les prédictions du modèle et les observations et correspond à la variabilité non expliquée par les différences interindividuelles. Cette variabilité englobe les erreurs analytiques (erreurs

de mesure...), les déviations au protocole (erreurs de renseignement de la dose, des temps d'administration ou de prélèvement...) et l'inadéquation du modèle structurel (erreurs sur le nombre de compartiments...). Lorsque la PK est étudiée à plusieurs visites, on peut éventuellement mettre en évidence une variabilité inter-occasion (IOV) qui représente les variations des paramètres pharmacocinétiques chez un même patient, entre deux administrations distinctes (Mould and Upton, 2013).

Variabilité interindividuelle : L'IIV des paramètres pharmacocinétiques est fréquemment décrite par un modèle exponentiel :

$$\theta_i = \theta_{TV} \times \exp(\eta_i)$$

Où, θ_i est la valeur estimée pour un paramètre chez l'individu i , θ_{TV} est la valeur typique de ce paramètre dans la population; η_i est la variabilité interindividuelle, de distribution normale de moyenne 0 et de variance ω^2 .

Variabilité intra-individuelle: La variabilité intra-individuelle peut être intégrée à partir de différents modèles d'erreur résiduelle.

Dans le modèle additif, l'erreur est constante quelle que soit la concentration :

$$C_{obs} = C_{pred} + \varepsilon_{ij}$$

où C_{obs} est la concentration observée, C_{pred} est la concentration prédite par le modèle et ε est normalement distribué de moyenne 0 et de variance σ^2 .

Dans le modèle proportionnel, l'erreur dépend de la concentration et augmente proportionnellement :

$$C_{obs} = C_{pred} \times (1 + \varepsilon_{ij})$$

Le modèle mixte combine les deux précédents :

$$C_{obs} = C_{pred} + C_{pred} \times \varepsilon_{ij_1} + \varepsilon_{ij_2}$$

Variabilité inter-occasion : l'IOV se rajoute à l'équation de l'IIV, soit pour le modèle exponentiel :

$$\theta_i = \theta_{TV} \times \exp(\eta_i + \kappa_{ij})$$

où κ_{ij} est la variabilité inter-occasion pour l'individu i lors de l'occasion j , qui suit une loi normale centrée sur 0 et de variance π^2 .

1.1.2. Covariables

Les covariables peuvent être divisées en deux catégories selon leur nature : continues (poids, âge, créatinémie...) ou catégorielles (sexe, co-traitement, génotype...). Les covariables continues (poids et âge) sont habituellement incluses dans les modèles via des équations allométriques normalisées ou non à la médiane.

$$\theta_i = \theta_{TV} \times \left(\frac{\text{cov}}{\text{cov}_{\text{median}}} \right)^{\theta_1}$$

Où, cov est la valeur de la covariable, $\text{cov}_{\text{median}}$ est sa valeur moyenne ou médiane dans la population et θ_1 est le facteur décrivant la relation entre la covariable et le paramètre pharmacocinétique.

Les covariables catégorielles peuvent être incorporées de différentes façons, par exemple en utilisant des modèles proportionnels ou exponentiels :

$$\theta_i = \theta_{TV} \times (1 + \theta_1 \times \text{cov})$$

$$\theta_i = \theta_{TV} \times \theta_1^{\text{cov}}$$

$$\theta_i = \theta_{TV} \times e^{\theta_1 \times \text{cov}}$$

où cov peut avoir les valeurs de 1 et 0 si absence ou présence du facteur de variabilité (par exemple, un co-traitement), ou n valeurs distinctes qui définissent n groupes (par exemple, deux valeurs distinctes pour définir le sexe).

1.1.2.1. Covariables chez l'enfant

L'évolution de la CL est le principal mécanisme influençant l'exposition aux traitements au cours de l'enfance. Cette évolution reflète les modifications physiologiques qui se traduisent par une augmentation de la dimension corporelle ainsi que par la maturation des organes responsables de l'élimination. Lors du développement d'un modèle enfant, il est donc essentiel d'introduire des covariables qui permettent la traduction de cette évolution. Les autres paramètres PK, notamment le volume de distribution (V_d), sont aussi affectés par la croissance et le développement.

L'allométrie étudie l'effet de la dimension corporelle (*size*) sur différents processus physiologiques. Initialement utilisée pour extrapoler le taux métabolique basal (TMB) entre différentes espèces, l'application de l'allométrie s'est étendue à l'extrapolation intra-espèce, entre différents groupes d'âge (Calvier et al., 2017). Cette théorie suggère que les différences de TMB inter et intra-espèces suivent une relation exponentielle avec le poids corporel :

$$Y = a \times BW^k$$

Où Y est le paramètre d'intérêt, BW est le poids corporel et a et k sont le coefficient et l'exposant de l'équation allométrique, respectivement. Cet exposant k traduit la relation entre le poids et le paramètre Y . Ainsi, un exposant négatif (par exemple, -0.25 pour la fréquence cardiaque) indique que le processus diminue avec l'augmentation du poids corporel, tandis qu'un exposant supérieur à 1 indique que le paramètre augmente plus rapidement que le poids (Mahmood, 2014).

Habituellement, pour que le terme a représente le paramètre PK chez l'adulte, le poids est normalisé par le poids typique de l'adulte, 70 kg.

$$Y_{enfant} = Y_{adulte} \times \left(\frac{BW_{enfant}}{70} \right)^k$$

Concernant l'exposant k , les avis sont mitigés. Certains auteurs défendent l'utilisation de valeurs fixes (Anderson and Holford, 2011). Pour la clairance, des valeurs de 0.75 (Kleiber, 1932; West et al., 1997) ou 0.67 (Benedict, 1938) sont utilisées. Quant au V_d , comme il évolue de façon linéaire avec le poids, k est égal à 1 (Anderson and Holford, 2008). D'autres argumentent qu'il n'est pas pertinent d'utiliser un seul et même exposant pour toutes les tranches d'âges (Mahmood, 2014). En effet, il a été démontré dans plusieurs études que l'utilisation de ces exposants théoriques donne des valeurs biaisées de paramètres chez les nouveau-nés et les nourrissons (Calvier et al., 2017; Mahmood, 2006; Mahmood et al., 2014). Il semblerait cependant que l'allométrie théorique s'avère correcte chez les enfants de plus de 5 ou 6 ans (Calvier et al., 2017; Edginton et al., 2013; Mahmood, 2006) et les adolescents (Momper et al., 2013).

Les fonctions de maturation (F_{mat}) prennent en compte l'ontogénie des voies d'élimination, phénomène en principe indépendant de la dimension corporelle, et permettent de corriger les valeurs de CL des nouveau-nés et nourrissons obtenues avec l'allométrie théorique seule. Elles ont été modélisées avec des fonctions sigmoïdes :

$$F_{mat} = \frac{PMA^\gamma}{TM_{50}^\gamma + PMA^\gamma}$$

ou

$$F_{mat} = \frac{1}{1 + \left(\frac{PMA}{TM_{50}}\right)^{-\gamma}}$$

où TM_{50} représente la demi-vie de maturation, γ est le coefficient de Hill et PMA est l'âge gestationnel. F_{mat} est compris entre 0 et 1 et représente la proportion de maturation par rapport à la valeur adulte (Tod et al., 2008).

L'estimation d'une F_{mat} ajoutée à l'allométrie théorique a fait ses preuves pour de nombreuses molécules (Figure 6) : busulfan (Mccune et al., 2014), paracétamol (Anderson et al., 2017), morphine (Anand et al., 2008; Bouwmeester et al., 2004), lamotrigine (van Dijkman et al., 2018), dexmédétomidine (Potts et al., 2008), propofol (Allegaert et al., 2007) et lévobupivacaïne (Chalkiadis and Anderson, 2006).

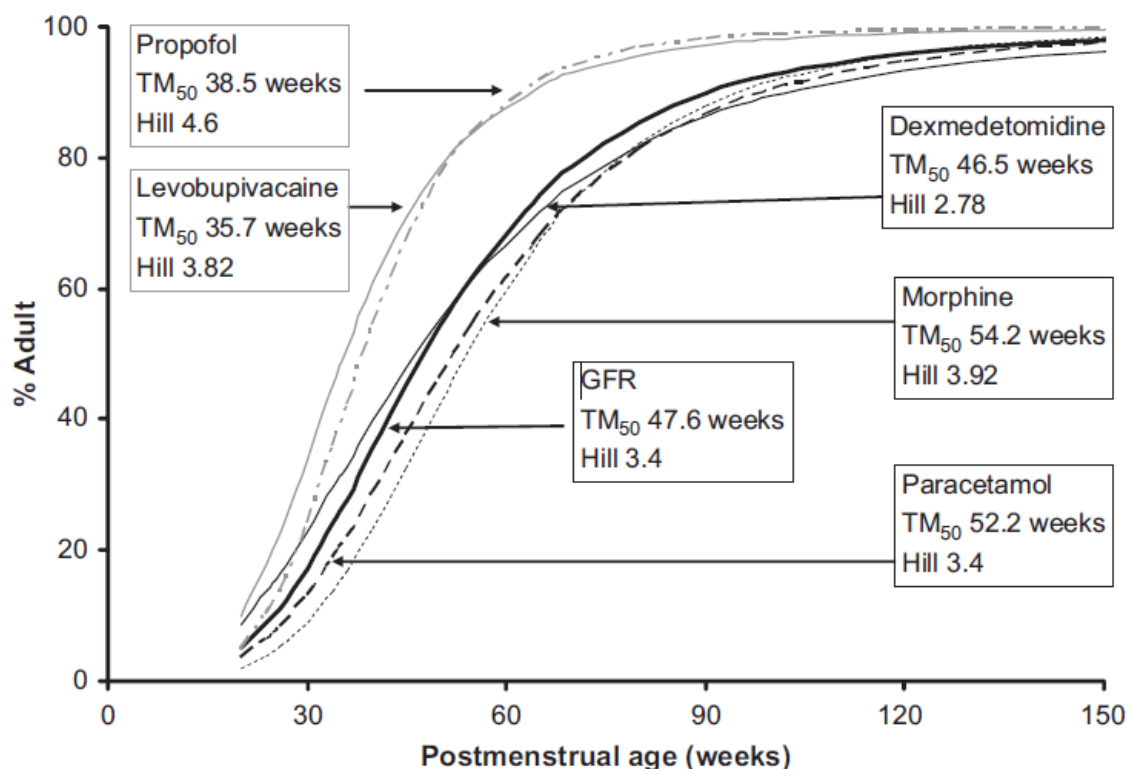


Figure 6. Fonctions de maturations de plusieurs médicaments et de la filtration glomérulaire

Source : Anderson and Holford (2011)

L'estimation des paramètres de F_{mat} n'est cependant pas toujours possible car certains âges sont indispensables à la caractérisation des fonctions de maturation. Par exemple, il a en effet été démontré que pour les molécules éliminées exclusivement par le CYP3A4, l'inclusion de nouveau-nés dans l'étude PK est nécessaire pour pouvoir estimer la fonction de maturation du cytochrome (Bouillon-Pichault et al., 2011). Il peut donc être compliqué d'estimer les paramètres de ces fonctions à partir de données réelles lorsque les âges pertinents ne sont pas représentés dans les études pharmacocinétiques. Lorsque l'estimation des paramètres de

maturation n'est pas possible, 2 approches sont alors à envisager : soit fixer ces paramètres de maturation à leurs valeurs théoriques si elles sont disponibles, soit estimer empiriquement l'exposant allométrique reliant le paramètre PK au poids corporel. En effet, en utilisant l'allométrie empirique, la fonction de maturation n'est plus nécessaire. Ces exposants empiriques peuvent différer considérablement des valeurs théoriques et sont dépendants de la base de données (Mahmood, 2014).

Même quand il s'agit d'exposants empiriques, l'utilisation d'un même exposant pour toutes les tranches d'âges reste controversé (Mahmood, 2006). Ainsi, certains auteurs ont proposé des solutions permettant d'obtenir différents exposants selon l'âge ou le poids de l'enfant. Mahmood (2014) propose différents exposants selon l'âge de l'enfant, répertoriés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Exposant allométrique dépendant de l'âge
D'après Mahmood (2014)

Âge	Exposant allométrique
≤ 3 mois	1.2
]3 mois ; 2 ans]	1.0
]2 ans ; 5 ans]	0.9
> 5 ans	0.75

Wang et al. (2012) ont développé un exposant allométrique dépendant du poids corporel (BDE, *Bodyweight-Dependent Exponent*) à partir des données poolées de 7 études sur le propofol, incluant 174 patients de pré-maturés à adultes.

$$k = k_0 - \frac{k_{max} \times BW_i^\gamma}{k_{50}^\gamma + BW_i^\gamma}$$

où k_0 est l'exposant pour le poids théoriques de 0 kg, k_{max} est la diminution maximale de l'exposant et k_{50} est le poids on atteint 50% du k_{max} . Ding et al. (2015) ont adapté ce modèle en remplaçant le poids de l'individu i par son âge.

1.2. Développement d'un modèle

De façon simplifiée, la construction d'un modèle de population se réalise en 4 grandes étapes (Figure 7) : le recueil des données pharmacocinétiques, la formulation du modèle, l'ajustement de ce modèle aux données afin d'obtenir les paramètres et l'évaluation du modèle.

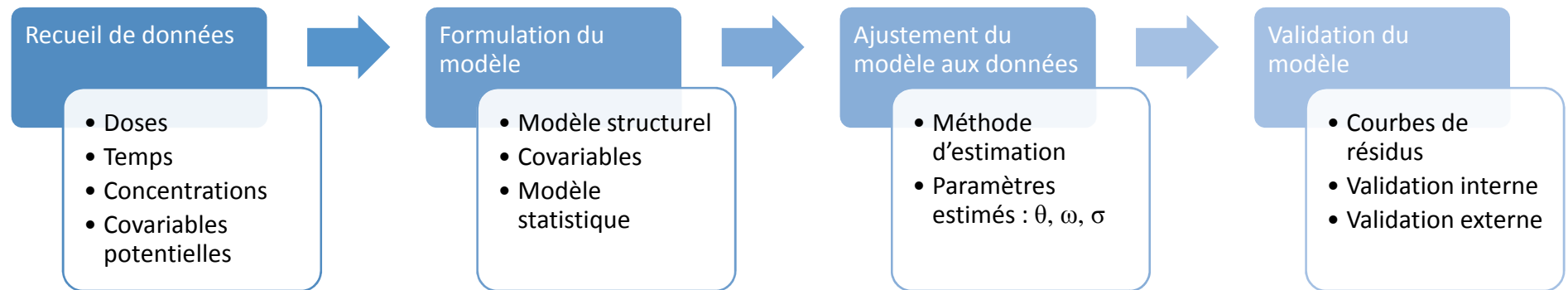


Figure 7. Etapes de conception d'un modèle

1.2.1. Recueil de données

La première étape consiste en le recueil de données essentielles à la construction de la base de données à laquelle sera ajusté le modèle. La posologie, les concentrations de médicaments et les temps auxquels la dose a été administrée et les prélèvements effectués sont les données les plus importantes. Il est important de recueillir aussi tous les facteurs qui peuvent influencer la pharmacocinétique des médicaments et expliquer la variabilité interindividuelle. Ces facteurs sont nommés covariables et peuvent être:

- Démographiques (poids, âge, sexe ...)
- Génétiques (polymorphismes)
- Environnementaux (alimentation...)
- Physiopathologiques (fonction rénale ou hépatique, scores cliniques...)
- Pharmacologiques (médicaments concomitants, formulation...)
- Autres (prise alimentaire...)

La sélection des covariables est basée sur l'état des connaissances sur la molécule étudiée et la physiologie de la population, elle doit donc être pertinente et avoir un fondement physiopathologique.

1.2.2. Construction du modèle

La construction d'un modèle de population est un processus itératif. En effet, lorsqu'on crée un modèle et on en estime les paramètres, il est nécessaire de l'évaluer pour déterminer si sa capacité prédictive est correcte et s'il permet de répondre à la question qui a requis sa conception. Des changements peuvent être apportés au modèle et le processus d'estimation et d'évaluation sont à nouveau réalisés, et ceci jusqu'à obtention du modèle final.

1.2.2.1. Sélection du modèle

Lors de la construction d'un modèle, l'objectif est d'obtenir des prédictions les plus proches possibles des valeurs observées. On cherche donc à maximiser la vraisemblance. La vraisemblance (*likelihood*) correspond à la probabilité que le modèle théorique considéré ait pu engendrer les données effectivement observées. Elle s'exprime de la façon suivante :

$$L(y_i; \Psi) = \int_{\mathbb{R}^p} L(y_i|b_i; \Psi)L(b_i; \Psi)db_i$$

où $L(y_i|b_i; \Psi)$ est la vraisemblance des observations y_i du sujet i sachant les effets aléatoires b_i et $L(b_i; \Psi)$ est la densité de la loi normale $\mathcal{N}(0, \Omega)$ dans $\mathbb{R}^p$.

Les différents logiciels d'estimation utilisent pour ce faire une fonction dite « objective » (OF), qui est égale à -2 fois le logarithme de la vraisemblance (-2LL) à une constante près. Cette OF reflète l'adéquation du modèle aux données.

Maximiser la vraisemblance revient à minimiser l'OF. Le choix du modèle se porte généralement sur celui dont l'OF est plus basse, selon certaines conditions. Le test du rapport de vraisemblance pour les modèles emboîtés (*likelihood ratio test*, LRT) permet de choisir entre deux modèles. La différence entre les deux OF (ΔOF) suit une loi de χ^2 à q degrés de liberté (q étant la différence de paramètres estimés entre les deux modèles). S'il existe un paramètre différent entre les deux modèles, une diminution de 3,84 est considérée significative ($p < 0,05$ pour $q=1$ degré de liberté, Tableau 4), et ce paramètre supplémentaire est considéré comme améliorant de façon statistiquement significative l'adéquation du modèle aux données.

Tableau 4. Table du Chi-2

p \ q	0.05	0.01
1	3.84	6.64
2	5.99	9.21
3	7.82	11.35
4	9.49	13.28
5	11.07	15.09
6	12.59	16.81
7	14.07	18.48
8	15.51	20.09
9	16.92	21.67
10	18.31	23.21

D'autres critères que l'OF peuvent être utilisés pour la sélection du modèle. L'AIC (*Aikaike Information Criterion*) pénalise la vraisemblance par le nombre de paramètres du modèle (n_{param}) selon la formule :

$$AIC = -2LL + 2n_{param}$$

Le BIC (*Bayesian Information Criterion*) prend aussi en considération le nombre total d'observations (n_{obs}).

$$BIC = -2LL + n_{param} \times \ln n_{obs}$$

Ces deux critères permettent de juger entre deux modèles non emboîtés car favorisent la parcimonie du modèle. En effet, le modèle doit décrire au mieux les données avec le moins de paramètres possible. Ainsi, pour le même apport d'informations, un modèle plus simple est préférable.

Lorsqu'il s'agit d'introduire des covariables dans le modèle structurel, la méthodologie généralement utilisée est la *stepwise-backward procedure*. Il s'agit tout d'abord de tester les covariables une à une dans le modèle puis de garder toutes celles dont l'insertion diminue l'OF de façon significative (>3.84) dans un modèle dit « complet ». Ensuite, les covariables sont retirées à tour de rôle de ce modèle complet. Ne sont finalement conservées que les covariables dont la délétion du modèle complet engendrerait une diminution de l'adéquation

du modèle aux données, qui se traduit par une augmentation de l'OF > 6.64 points ($p < 0.01$, pour $q=1$ degré de liberté, Tableau 4). Cette seconde étape (*backward procedure*) permet de ne pas garder simultanément deux covariables corrélées entre elles et donc redondantes en termes d'information. On obtient ainsi le modèle final, comportant toutes les covariables significatives et sans redondance entre elles. Une autre stratégie est le test de Wald avec lequel une covariable est incluse dans le modèle si le test donne une p-value significative (Bertrand et al., 2008).

1.2.2.2. Ajustement du modèle aux données

Après avoir construit un modèle, on cherche à estimer les effets fixes θ , la variabilité interindividuelle ω et l'erreur résiduelle σ . Cette estimation se réalise par la méthode du maximum de vraisemblance pour obtenir des prédictions les plus semblables possible aux valeurs réelles. Cependant, le calcul analytique de la vraisemblance n'est pas possible pour les fonctions non-linéaires. Des stratégies ont donc été conçues pour contourner ce problème dans les MNLEM et permettre l'estimation des paramètres. La première consiste à maximiser une vraisemblance approchée par linéarisation, l'autre à maximiser la vraisemblance exacte.

Il existe différents algorithmes d'estimation des paramètres implémentés dans plusieurs logiciels. Il n'y a cependant pas un algorithme « idéal » : tous présentent des avantages et des inconvénients (Plan et al., 2012) et il convient au modélisateur d'identifier le plus pertinent. Le premier logiciel développé pour l'analyse de population est NONMEM (NON linear Mixed Effect Models) avec la méthode d'estimation de premier ordre (FO). Cette méthode consiste en la linéarisation du modèle par rapport à ses effets aléatoires en utilisant le développement de Taylor restreint au premier ordre. La variabilité interindividuelle est centrée sur 0 et les paramètres moyens sont estimés. Cette méthode présente cependant plusieurs biais, notamment lorsque la variabilité interindividuelle est élevée (Ette and Williams, 2004b).

Une nouvelle méthode a donc été développée à partir de FO : l'estimation conditionnelle au premier ordre (FOCE). Cette méthode permet une linéarisation du modèle autour des EBE des effets aléatoires interindividuels en utilisant une approximation modifiée du développement de Taylor. Ainsi, il est possible d'obtenir simultanément les paramètres individuels et de population. En utilisant l'option INTERACTION du logiciel, il est possible de tenir compte de l'éventuelle interaction entre l'erreur résiduelle et la variabilité interindividuelle. Une autre méthode, la méthode de Laplace, permet une approximation au second ordre lors de la linéarisation (Ette and Williams, 2004b).

Plus récemment, la méthode SAEM (Stochastic Approximation Expectation Method) a été développée (Kuhn and Lavielle, 2005) et instaurée dans le logiciel Monolix (MOdèles NOn Linéaires à effets miXtes) puis, ultérieurement, dans le logiciel NONMEM (version 7) et le package R *saemix* (Comets et al., 2017). SAEM est un algorithme itératif qui maximise la vraisemblance exacte du modèle. Chaque itération se fait en 3 étapes :

- 1) Etape de simulation des paramètres individuels dans leur distribution conditionnelle par une procédure de Monte Carlo par chaînes de Markov (MCMC)
- 2) Approximation stochastique
- 3) Etape de maximisation de la vraisemblance pour estimer les paramètres.

1.2.2.3. *Précision des estimations*

La précision d'estimation des paramètres (*standard error*, SE) est un critère important lors de la modélisation. En effet, le principal objectif des analyses de population est d'estimer les paramètres moyens de cette population et leur variance avec le maximum de précision. Ainsi, on espère obtenir des SE faibles pour chaque paramètre correctement estimé.

Dans le cas des MNLEM, les SE correspondent aux éléments diagonaux de la matrice d'information de Fischer (M_f) obtenue après estimation des paramètres. Cependant, dû à la

non-linéarité du modèle, la M_f n'a pas de solution analytique puisqu'il s'agit de la dérivée au second ordre de la vraisemblance qui, comme vu précédemment, n'a pas de forme analytique.

La M_f s'exprime de la façon suivante :

$$M_f(\Psi, \Xi) = \sum_{i=1}^N E \left(\frac{\partial \log L(y_i, \Psi)}{\partial \Psi} \times \frac{\partial \log L(y_i, \Psi)}{\partial \Psi'} \right)$$

où $L(y_i, \Psi)$ est la vraisemblance des observations y_i du sujet i , pour les N matrices élémentaires. M_f est généralement obtenue en linéarisant le modèle pour pouvoir calculer les dérivées secondes. Une autre approche consiste à la calculer par approximation asymptotique (Kuhn and Lavielle, 2005). Si cette approximation est inappropriée, l'estimation de l'incertitude des paramètres peut être biaisée. Le bootstrap est une technique alternative qui permet d'estimer l'erreur standard et l'écart-type d'un paramètre, ainsi que de son intervalle de confiance.

1.2.2.3.1. Bootstrap

Le bootstrap permet d'estimer la variabilité due à l'échantillonnage qui n'aurait pu qu'être idéalement estimé en répliquant l'étude un grand nombre de fois. En effet, cette méthode permet de créer des échantillons virtuels similaires à l'étude originale en termes de nombre de sujets en rééchantillonnant avec remise, de façon répétée, les données observées dans la base de données à disposition. Cela permet donc de pouvoir remplacer $\theta(F)$, un paramètre que l'on souhaite estimer de loi inconnue F , par $\theta(\hat{F})$ qui a été échantillonné dans la distribution empirique $\hat{F}$ construite par bootstrap.

Par exemple, si l'on souhaite connaître la taille moyenne des habitants de Paris ($\theta(F)$) mais que l'on ne peut pas mesurer tous les résidents, on peut choisir aléatoirement un échantillon de 1000 personnes pour estimer cette taille. Considérant que cet échantillon représente correctement la population parisienne, le bootstrap permet de vérifier la précision de la taille

moyenne des sujets de cet échantillon par rapport à la taille moyenne de tous les habitants de Paris. Pour cela, on rééchantillonne avec remise, plusieurs fois, les sujets de l'échantillon afin d'obtenir B échantillons bootstrap. Après avoir calculé la taille moyenne dans les B échantillons bootstrap, on peut comparer la taille moyenne obtenue dans l'échantillon original avec ces résultats. Ainsi le bootstrap nous permet d'obtenir une distribution empirique par échantillonnage du paramètre en étude et, en calculant son écart-type, en connaître la précision (SE).

Pour les MNLEM, l'implémentation du bootstrap est bien plus complexe que l'estimation de la taille moyenne d'une population. Ceci est dû à la non-linéarité du modèle, l'hétéroscédasticité (lorsque la variance des erreurs du modèle varie avec les observations) et la présence de données répétées chez un même sujet. Ainsi les méthodes classiques de bootstrap doivent être modifiées pour devenir plus appropriées au MNLEM, en tenant compte de la variabilité interindividuelle et intra-individuelle. Ces méthodes peuvent être combinées entre elles ou le rééchantillonnage stratifié.

Il existe trois types de bootstrap :

- **Le bootstrap par paires** : consiste en le rééchantillonnage avec remise des individus entiers (avec tous leurs vecteurs (x_i, y_i)) de la base de données originale avant ajustement du modèle.
- **Le bootstrap des résidus** : consiste en le rééchantillonnage des résidus soit, après ajustement du modèle, dans leur distribution – bootstrap non-paramétrique – soit dans une distribution externe satisfaisant certaines conditions – bootstrap externe.
- **Le bootstrap paramétrique** : est basé sur le même principe que le bootstrap des résidus mais au lieu de rééchantillonner directement les résidus observés, on simule des résidus dans la distribution estimée (ex, normale)

Thai et al. (2013) ont comparé différents types de bootstrap, en association ou non, dans les modèles linéaires à effets mixtes avec une variance homoscédastique. Les meilleures performances ont été obtenues avec le bootstrap par paires et les bootstraps non paramétriques et paramétriques des effets aléatoires et des résidus. Ces 3 types de bootstrap ont obtenu peu ou pas de biais sur l'estimation des paramètres et des SE.

Thai et al. (2014) ont ensuite évalué les approches bootstrap les plus performantes dans les MNLEM : le bootstrap par paires, le bootstrap non paramétrique des effets aléatoires et des résidus et le bootstrap paramétrique des effets aléatoires et des résidus. Pour ceci, ils ont créé plusieurs types de designs : des designs équilibrés (PK riche avec élimination d'ordre 1, PK éparse avec élimination d'ordre 1 et PK riche avec élimination de Michaelis-Menten) et des designs déséquilibrés, avec et sans stratification. Les différentes méthodes de bootstrap ont été comparées en termes de biais de paramètres, de biais d'erreur standard et de taux de recouvrement des intervalles de confiance à 95%. Le bootstrap paramétrique a été la méthode la plus robuste pour détecter les erreurs de spécification du modèle, un bon comportement en partie dû au fait que les simulations et les estimations étaient réalisées avec le même modèle. Le bootstrap par paires a présenté des avantages de rapidité, simplicité et robustesse mais pose des problèmes de stratification pour les designs complexes. Le bootstrap non paramétrique présentait l'avantage de conserver le même design que la base de données originale, évitant certains problèmes liés à la stratification.

1.2.3. Evaluation du modèle

Chaque modèle construit doit être évalué sur ses capacités à décrire le profil cinétique du médicament étudié.

Il existe deux types d'évaluation : l'évaluation interne et l'évaluation externe. La première permet de vérifier si le modèle décrit correctement la base de données avec laquelle il a été

battit. La deuxième s'intéresse à l'applicabilité du modèle à d'autres populations. Pour ceci, on vérifie la capacité de modèle à décrire une autre base de données provenant d'une autre étude. L'évaluation externe est préférable à l'interne, car plus robuste, mais difficilement applicable dans la pratique. Une alternative, le *data splitting* consiste en la séparation de la base de données originale en deux : $\frac{2}{3}$ ou $\frac{3}{4}$ sont utilisés pour construire le modèle tandis que le reste fait office de base de données 'indépendante', mais similaire en termes de recueil de données et de population, pour l'évaluation du modèle. En pédiatrie, cette méthodologie est cependant difficilement praticable car les bases de données ne sont en général pas assez importantes.

Plusieurs outils graphiques sont disponibles pour évaluer les modèles. Ces graphiques peuvent être utilisés en cours de construction du modèle et à la fin, pour vérifier l'absence de biais. Ils peuvent aussi bien être utilisés en évaluation interne qu'externe. Ils évaluent l'ajustement aux données (*goodness-of-fit*) et permettent d'apprécier le choix des modèles structurel et statistique. Différents types de graphiques sont possibles (Tableau 5). Certains graphiques diagnostiques, comme par exemple pour détecter l'influence d'une covariable sur un paramètre, sont basés sur les estimations bayésiennes empiriques (EBE) des paramètres individuels et des effets aléatoires. L'utilisation d'EBE est une méthode diagnostique efficace en présence de données riches. Cependant, dans le cas de données insuffisantes, les paramètres individuels souffrent un phénomène dit de régression vers la moyenne, ou *shrinkage*: les η individuels tendent à se rapprocher de 0 et les prédictions des θ individuels tendent à se rapprocher des θ moyens de population. Si le *shrinkage* est élevé, les prédictions individuelles sont imprécises et potentiellement biaisées et le diagnostic visuel portant sur ces graphiques est déconseillé. Pour remédier à cette situation, Lavielle et Ribba (2016) ont proposé l'utilisation d'échantillons tirés dans la distribution conditionnelle.

Tableau 5. Graphiques diagnostiques

Source : Nguyen et al. (2017)

		Modèle structurel	Modèle d'erreur résiduelle	Modèle d'IIV	Modèle de covariables
Population	OBS vs PRED	x	x	x	
	Résidus (WRES, CWRES...) vs Temps ou PRED	x	x	x	x
	Résidus (WRES, CWRES...) vs covariable				x
Individuel	Fits individuels	x		x	
	OBS vs IPRED	x	x		
	IWRES vs Temps ou IPRED	x	x		
	Corrélation entre EBE			x	
	EBE vs covariables				x
OBS observations, PRED prédictions, WRES résidus normalisés, CWRES résidus normalisés conditionnels, IWRES résidus normalisés individuels, EBE estimation bayésienne empirique					

1.2.3.1. Visual predictive check

Le *visual predictive check* (VPC) est une méthode diagnostique basée sur la simulation de données à partir du modèle et sur la comparaison visuelle de ces données simulées avec les données observées. Ceci permet de vérifier si le modèle permet de reproduire les données observées et la variabilité qui leur est associée. Pour ce faire, les percentiles des données observées sont comparés aux percentiles des données simulées : les percentiles empiriques (5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles des données observées) doivent être inclus dans les intervalles de confiance à 95% obtenus par >500 simulations de la base de donnée avec le modèle final et environ 5% des données observées doivent être en dehors de cet intervalle. C'est une méthode fiable d'évaluation de la capacité prédictive du modèle mais qui présente des limites lorsque les concentrations dépendent de variables indépendantes, telle que la dose. Les pvcVPC (*prediction- and variability-corrected VPC*) pallient à ces limites en corrigeant par une

approximation la variabilité liée à la variable indépendante. Pour ce faire, les variables dépendantes (concentration) observées et simulées sont normalisées sur la base de la prédiction typique de la population et de la variabilité typique de la population (Bergstrand et al., 2011).

1.2.3.2. Normalized prediction distribution errors

Les erreurs normalisées sur la distribution prédictive (NPDE, *normalized prediction distribution error*) sont une autre méthode graphique basée sur des simulations, qui peut être utilisée en évaluation interne ou externe (Brendel et al., 2007), et qui présente l'intérêt de ne pas nécessiter une approximation ou un regroupement comme les pvcVPC. Les NPDE sont des résidus qui tiennent compte des corrélations présentes dès lors qu'un même sujet fournit plusieurs observations. Elle permet de décrire la précision du modèle à prédire la valeur moyenne des observations et la variabilité qui leur est associée. Pour valider le modèle, il ne peut pas y avoir de biais sur les courbes de résidus (Figure 8) et les NPDE doivent suivre une loi normale.

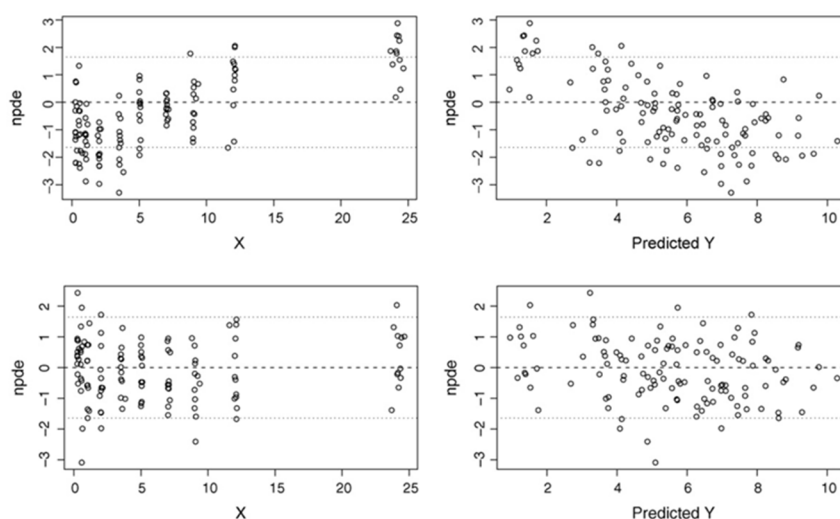


Figure 8. Graphiques diagnostiques NPDE d'un modèle biaisé (en haut) et d'un modèle non biaisé (en bas)

Source : Comets et al. (2008)

2. Détermination des posologies chez les enfants

Une dose optimale correspond à un rapport efficacité/sécurité optimal. Cette dose est d'autant plus compliquée à déterminer que la variabilité interindividuelle est importante. L'individualisation du traitement est alors indispensable.

De nombreuses méthodes actuellement utilisées pour estimer la première dose à étudier chez l'enfant sont basées sur la dose des adultes (Bartelink et al., 2006). L'une, basée sur l'âge, divise la population en plusieurs groupes d'âges auxquels sont associées différentes doses, c'est-à-dire, des doses sont choisies empiriquement pour chaque groupe d'âge qui ont eux-mêmes été définis empiriquement. D'autres normalisent la dose adulte à partir du poids corporel ou de la surface corporelle en utilisant une simple règle de trois (Johnson, 2007) :

$$Dose_p = Dose_a \times \frac{BW_p}{BW_a}$$

Où $Dose_p$ est la dose pédiatrique, $Dose_a$ est la dose adulte, BW_p est le poids corporel de l'enfant et BW_a est le poids corporel de l'adulte. Cette équation peut être adaptée à la surface corporelle. Cependant, cette approche suppose que la clairance évolue de façon directement proportionnelle au poids corporel, ce qui est contraire aux principes pharmacocinétiques évoqués précédemment. Il a d'ailleurs été montré pour plusieurs molécules que la clairance rapportée au poids n'évolue pas de façon linéaire avec l'âge (Altafullah et al., 1989; Banfield et al., 1996; Jullien et al., 2015; Yukawa et al., 1992). La posologie n'évolue donc pas non plus de façon linéaire au cours de l'enfance. Dans cette optique, Mahmood (2013) a évalué un modèle de sélection non-linéaire basé sur le poids tel que :

$$Dose_p = Dose_a \times \left(\frac{BW_p}{BW_a} \right)^k$$

Où k prend la valeur de 0.90 pour les enfants d'âge ≤ 5 ans et la valeur de 0.75 ou 0.80 pour les enfants de plus de 5 ans. Cependant, quel que soit l'exposant utilisé, les erreurs de prédictions sont considérables (Mahmood, 2013) et d'autres méthodes sont préférables.

Lorsqu'il s'agit de déterminer des posologies pour la population pédiatrique, deux situations sont possibles (Mahmood, 2014). La première est l'absence de données pharmacocinétiques chez l'enfant. Dans ce cas, il existe normalement des données adultes sur lesquelles se baser. Cette situation se retrouve essentiellement lors de l'évaluation pédiatrique d'une molécule déjà disponible chez l'adulte. Parmi les différentes méthodes se distinguent les modèles physiologiques et l'extrapolation des paramètres adultes à l'enfant. La deuxième situation consiste en l'évaluation des recommandations posologiques, plus particulièrement en fonction de l'âge, d'une molécule disponible en pédiatrie, situation dans laquelle des données pharmacocinétiques chez l'enfant sont disponibles. Dans ce cas, les données peuvent être modélisées par approche de population, en tenant en compte toutes les covariables explicatives de la variabilité interindividuelle. Puis, à partir du modèle final, des simulations de Monte Carlo sont réalisées afin de déterminer les doses permettant d'obtenir des résultats attendus, pour chaque sous-groupe de la population.

2.1. Extrapolation des paramètres adultes à l'enfant

L'idée derrière l'extrapolation de l'adulte à l'enfant est d'adapter un modèle de population développé chez l'adulte à la population pédiatrique. Pour ce faire, les principes d'allométrie et de maturation sont appliqués aux paramètres PK adultes pour en déduire des paramètres pédiatriques :

$$Cl_{enfant} = Cl_{adulte} \times \left(\frac{BW_{enfant}}{BW_{adulte}} \right)^{0.75} \times F_{mat}$$

$$Vd_{enfant} = Vd_{adulte} \times \left(\frac{BW_{enfant}}{BW_{adulte}} \right)^1$$

La fonction de maturation ne peut être ajoutée au modèle d'extrapolation de la CL que si les voies d'élimination du médicament sont connues et qu'une F_{mat} a déjà été développée pour ces voies, ou qu'une F_{mat} a été déterminée pour la molécule en question.

Des fonctions de maturation ont en effet été développées pour différentes voies d'élimination. L'ontogénie de différents cytochromes a, par exemple, été modélisée par différents auteurs (Tableau 6).

Tableau 6. Liste des fonctions de maturation de différents cytochromes répertoriées par Johnson et al. (2006)
Ces fonctions représentent l'expression enzymatique relative par rapport à l'adulte.

Enzyme	Localisation	Fonction de maturation
CYP1A2	Foie	$\frac{1 \times Age^{1.41}}{1.13 + Age^{1.41}}$
CYP2B6	Foie	$\frac{1.07 \times Age}{1.31 + Age}$
CYP2C8	Foie	$\frac{0.716 \times Age}{0.02 + Age} + 0.3$
CYP2C9	Foie	$\frac{0.821 \times Age}{0.01 + Age} + 0.21$
CYP2C18/19	Foie	$\frac{0.857 \times Age}{0.99 + Age} + 0.23$
CYP2D6	Foie	$\frac{1.01 \times Age}{0.101 + Age} + 0.036$
CYP2E1	Foie	$\frac{4.22 \times Age^{0.27}}{7.66 + Age^{0.27}}$
CYP3A4/5	Foie	$\frac{1 \times Age^{0.83}}{0.31 + Age^{0.83}}$
CYP3A	Intestins	$\frac{0.639 \times Age}{2.36 + Age} + 0.42$

De la même façon, d'autres modèles ont été développés pour caractériser la maturation de la filtration glomérulaire. Hayton (2002) a utilisé les valeurs de GFR de 63 enfants, âgés de 2 jours à 12 ans, pour développer une fonction qui augmente exponentiellement avec l'âge (en mois, $\hat{age}_m$) d'une valeur « immature » à une valeur « mature », en prenant en compte le poids de façon allométrique :

$$GFR = 2.6 \times BW^{0.662} \times e^{-0.0822 \times \hat{age}_m} + 8.14 \times BW^{0.662} \times (1 - e^{-0.0822 \times \hat{age}_m})$$

Rhodin et al. (2009) ont décrit la maturation de la GFR à partir des données poolées de huit publications, constituant ainsi une large population (n=923) allant de prématurés à des adultes. Ils ont construit un modèle de maturation avec une fonction allométrique représentant l'impact de la dimension corporelle et une fonction de maturation :

$$GFR_{\text{enfant}} = GFR_{\text{adulte}} \times \left(\frac{BW_{\text{enfant}}}{70} \right)^{0.75} \times \frac{PMA^{3.40}}{47.7^{3.40} + PMA^{3.40}}$$

où PMA est l'âge gestationnel en semaines. Un autre modèle a été développé spécialement pour les nouveau-nés à partir de la clairance de l'amikacine, un antibiotique éliminé exclusivement par filtration glomérulaire (De Cock et al., 2012) :

$$CL_i = CL_p \times \left(\frac{bBW}{bBW_{\text{médian}}} \right)^{1.43} \times \left(1 + \left(0.213 \times \frac{PNA}{PNA_{\text{médian}}} \right) \right) \times 0.838_{\text{ibuprofène}}$$

où, CL_i représente la clairance de l'individu i , CL_p la clairance moyenne dans la population, bBW le poids à la naissance et PNA l'âge postnatal. Les auteurs ont pu mettre en évidence que la présence d'ibuprofène causait une diminution de 16.2 % de la clairance de l'amikacine. Ce modèle a été testé et validé pour d'autres antibiotiques : nétilmicine, vancomycine, tobramycine et gentamicine (De Cock et al., 2014).

Un modèle a aussi été développé afin de prédire la fraction libre chez l'enfant à partir de celle de l'adulte (McNamara and Alcorn, 2002) :

$$f_{u_{ped}} = \frac{1}{1 + \frac{(1 - f_{u_{adult}}) \times [P]_{ped}}{[P]_{adult} \times f_{u_{adult}}}}$$

où, $f_{u_{ped}}$ et $f_{u_{adult}}$ sont la fraction libre chez l'enfant et l'adulte, respectivement, et $[P]$ est la concentration en protéines plasmatiques.

Une fois le modèle extrapolé, des simulations de Monte Carlo sont réalisées afin de déterminer les doses qui permettent d'atteindre une exposition ou des concentrations cibles.

Cette méthode peut aussi être utilisée dans le but d'optimiser un protocole d'étude PK. Petit et al. (2016) ont extrapolé un modèle adulte de méfloquine, un antipaludéen, à la population pédiatrique afin de trouver, par D-optimalité, le protocole idéal pour estimer ces paramètres. Après la procédure d'extrapolation, il est en effet conseillé de confirmer les résultats avec une étude PK ou PK-PD directement chez l'enfant (Johnson, 2005).

2.2. Modèles physiologiques

Contrairement aux approches compartimentales 'classiques', les modèles physiologiques (PBPK, *Physiologically-Based Pharmacokinetics*) reposent sur une description anatomique et physiologique du corps. En effet, ces modèles analysent de façon approfondie et mécanistique le parcours du médicament dans l'organisme en respectant tous les phénomènes physiologiques, physiques et chimiques impliqués dans les processus d'absorption, de distribution et d'élimination. Il existe deux types de modèles PBPK : les modèles locaux ou partiels, qui représentent un organe isolé, et les modèles globaux, qui représentent l'organisme en entier (Figure 9).

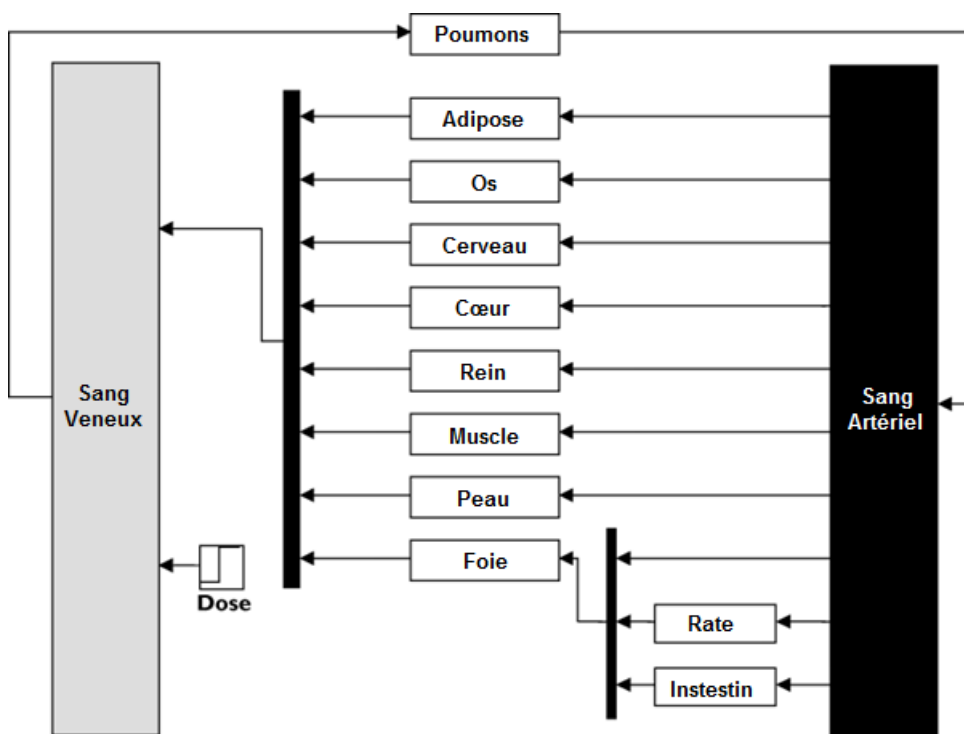


Figure 9. Exemple d'un modèle physiologique global

Adapté de Johnson (2005)

De nombreuses données sont nécessaires pour construire un tel modèle : données anatomiques (masse des différents tissus, taille des organes), aux débits sanguins locaux, données expérimentales (coefficients de partage de la molécule entre les tissus et le sang), données biochimiques (constantes des réactions enzymatiques impliquées dans le métabolisme de la molécule), et d'autres informations concernant les caractéristiques physico-chimiques du xénobiotique (lipophilie, poids moléculaire, encombrement stérique, degré d'ionisation, capacité à former des liaisons H....).

Ces modèles peuvent être développés et évalués à partir de données adultes puis extrapolés à l'enfant en remplaçant les valeurs physiologiques adultes par les valeurs pédiatriques et en incorporant aux modèles toutes les informations concernant l'ontogénie des voies métaboliques et des mécanismes d'excrétion (Johnson, 2005). Ceci permet de pouvoir prédire

les expositions pédiatriques (Jiang et al., 2013) et sélectionner les doses permettant une exposition similaire à l'adulte (Edginton, 2011).

Objectifs de la thèse

Le principal objectif de ce projet de thèse était d'évaluer les recommandations posologiques d'antiépileptiques dans la population pédiatrique en utilisant des approches de population, dans deux types de situations :

- Il existe des données PK chez l'enfant,
- Il existe peu ou pas de données PK pédiatriques ou les données pédiatriques ne permettent pas l'estimation des paramètres attendus.

Dans le premier cas, la modélisation pharmacocinétique des données pédiatriques a été utilisée pour répondre à la question. Dans le second cas, des méthodes d'extrapolation à partir de données adultes ont été employées.

Cette thèse comprenait également un versant méthodologique, où nous avons voulu proposer un nouveau type de bootstrap pour les modèles non-linéaires à effets mixtes. Cet objectif secondaire sera décrit dans la section concernant l'acide valproïque.

**Détermination de
recommandations posologiques à
partir de données pédiatriques :
Développement de modèles
pharmacocinétiques des
antiépileptiques chez l'enfant**

Oxcarbazépine

1. Etat de l'art

Indications : L'oxcarbazépine (OXC) est un dérivé de la carbamazépine indiqué pour le traitement des crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire, en monothérapie ou en association, à partir de 6 ans en France (Résumé des caractéristiques du produit, 2015) et 2 ans aux Etats-Unis (Full Prescribing Information, 2014). L'efficacité clinique de l'oxcarbazépine est principalement liée à son métabolite actif, le dérivé monohydroxylé ou *monohydroxy derivative* (MHD). En effet, malgré une activité antiépileptique intrinsèque similaire, l'exposition à l'oxcarbazépine est considérablement inférieure à celle de son métabolite actif (Figure 10) (Kim et al., 2012).

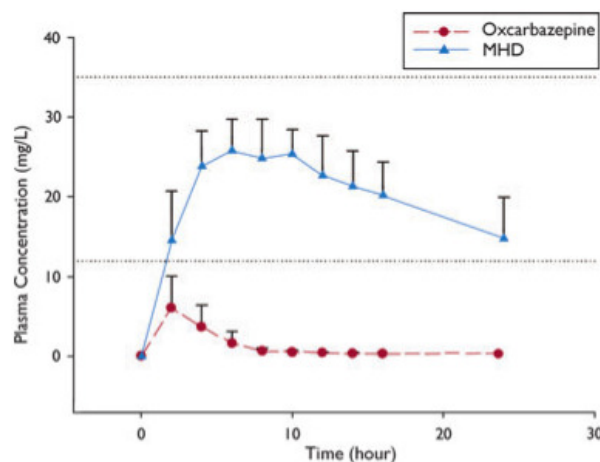


Figure 10. Profil pharmacocinétique de l'oxcarbazépine et du MHD

Source : Kim et al. (2012)

Mécanisme d'action : L'action de l'OXC dépend du blocage des canaux sodiques voltage-dépendants neuronaux. Ces canaux participent à la dépolarisation des neurones et la propagation rapide des potentiels d'action, contrôlant ainsi l'excitabilité intrinsèque du SNC. Lorsque la membrane cellulaire atteint un seuil de dépolarisation, les canaux sodiques voltage-dépendants s'activent et permettent l'entrée de sodium dans la cellule. Quand la

dépolarisation atteint son maximum, les canaux sodiques s'inactivent et bloquent le passage de sodium. Puis, après repolarisation, les canaux retournent à leur conformation de repos. L'oxcarbazépine présente une grande affinité pour ces canaux sodiques dans leur conformation inactive. Sa liaison empêche le changement de conformation vers l'état de repos et, par conséquent, limite la fréquence et la propagation des décharges neuronales à répétition. Cet antiépileptique induit également une diminution de la libération de neurotransmetteurs par les neurones présynaptiques, en particulier du glutamate, et module l'activité du potassium et du calcium (Kwan et al., 2001; Rogawski and Löscher, 2004).

Pharmacocinétique : L'oxcarbazépine est rapidement et presque totalement absorbée, puis quasi intégralement métabolisée en MHD par l'arylcétone réductase, une enzyme cytosolique hautement exprimée dans le foie et non inductible (Faigle and Menge, 1990; Volosov et al., 1999). Le MHD est une molécule chirale dont la formation par 10-céto-réduction est à l'origine de deux énantiomères : (S)-MHD et (R)-MHD. L'énantiomère S représente environ 80% du MHD formé et son aire sous la courbe (AUC) est 4 à 5 fois plus élevée que celle du R. Néanmoins, les deux énantiomères présentent une activité antiépileptique identique ainsi qu'un temps pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) et une demi-vie ($T_{1/2}$) similaires (Tableau 7). L'oxcarbazépine est aussi métabolisée en un dérivé sulfate ou directement glucuroconjugué, mais ces voies sont mineures (Flesch et al., 2011; Volosov et al., 1999).

Tableau 7. Paramètres pharmacocinétiques des deux énantiomères du MHD

D'après Volosov et al (1999) et Flesch et al (2011) ; moyennes $\pm$ écart-type

Etude (référence)	Dose unique de 600mg d'OXC à 12 volontaires sains (Volosov et al., 1999)		Dose unique de 300mg d'OXC à 12 volontaires sains (Flesch et al., 2011)	
	(R)-MHD	(S)-MHD	(R)-MHD	(S)-MHD
C_{max} (mg/L)	0,99 $\pm$ 0,26	4,49 $\pm$ 0,9	0,75 $\pm$ 0,2	2,75 $\pm$ 0,55
T_{max} (h)	5,5 $\pm$ 2,3	6,0 $\pm$ 2,1	3,5	4
T_{1/2} (h)	11,9 $\pm$ 3,3	13 $\pm$ 4,1	15,8 $\pm$ 2,8	11,2 $\pm$ 1,5
AUC (mg.h/L)	26,3 $\pm$ 8,5	129,8 $\pm$ 33,1	15,98 $\pm$ 4,88	60,25 $\pm$ 13,7

OXC, oxcarbazépine ; MHD, 10-hydroxy-carbazépine ; C_{max}, concentration maximale ; T_{max}, temps correspondant au C_{max} ; T_{1/2}, demi-vie ; AUC, aire sous la courbe.

Le MHD traverse facilement la barrière hématoencéphalique, et est donc largement distribué vers le cerveau. Il est aussi distribué dans les érythrocytes. Le volume de distribution de l'oxcarbazépine varie entre 3,9 et 12,5 L/kg, celui du MHD entre 0,3 et 0,8 L/kg (May et al., 2003a). Environ 40% du MHD se lie aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (Lloyd et al., 1994).

Le MHD est métabolisé par glucuroconjugaison par des UGT (Faigle and Menge, 1990) qui n'ont pas encore été identifiées (Wegner et al., 2010). Près de 4% du MHD est oxydé en dérivé di-hydroxylé inactif (DHD), métabolite commun à la carbamazépine, par les cytochromes P450 (Tecoma, 1999). De plus, le MHD est aussi oxydé en OXC. En effet, il a été démontré que, lors d'une administration par voie intraveineuse (IV) de MHD, des traces de OXC étaient retrouvées dans la circulation sanguine (Flesch et al., 2011). Il existe donc un équilibre entre le parent et son métabolite.

Les métabolites de l'oxcarbazépine sont largement excrétés par voie rénale. En effet, plus de 95% de la dose est retrouvée dans les urines : moins de 1% sous forme d'oxcarbazépine

inchangée, 27% sous forme de MHD inchangé, 9-13% sous forme d'oxcarbazépine conjuguée, 49% sous forme de glucuronide de MHD et 4-7% sous forme de DHD (Schütz et al., 1986). L'étude de Rouan et al. a montré que les concentrations de MHD et, surtout, de son glucuroconjugué augmentaient avec la diminution de la fonction rénale. En présence d'insuffisance rénale sévère, les AUC de l'oxcarbazépine et du MHD étaient 2-2,5 fois supérieures à celles obtenues chez les volontaires sains (Rouan et al., 1994). L'insuffisance hépatique n'a pas été étudiée à ce jour, cependant, il est supposé que cette pathologie n'affecterait pas la pharmacocinétique de l'oxcarbazépine car ses principales voies métaboliques n'impliquent pas d'enzymes oxydatives, tels que les cytochromes (Lloyd et al., 1994).

Interactions médicamenteuses : L'oxcarbazépine est un faible inducteur et inhibiteur enzymatique (Tableau 8) et ne présente pas de phénomène d'auto-induction (Johannessen and Landmark, 2010).

Tableau 8. Interactions médicamenteuses de l'oxcarbazépine

Phénomène	Enzyme	Conséquence
Induction	UGT1A4	↓ 30% lamotrigine (May et al., 1999)
		↓ 30% topiramate (May et al., 2002)
		↓ 20% levetiracetam (May et al., 2003b)
		↓ 15% carbamazépine (Barcs et al., 2000)
	CYP3A4	↓ 30 – 50 % éthinylestradiol et lévonorgestrel (Fattore et al., 1999)
Inhibition	CYP2C19	↑ 15% phenobarbital (Barcs et al., 2000)
		↑ 40% phénytoïne (Barcs et al., 2000)

Dans leur étude clinique, McKee et al ont évalué les possibles interactions médicamenteuses entre l'oxcarbazépine et d'autres antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne et acide valproïque). Ils ont montré que la carbamazépine et la phénytoïne diminuait l'exposition au

MHD de 40% et 29%, respectivement (McKee et al., 1994). Dans une autre étude, Tartara et al ont montré que le phénobarbital induisait le métabolisme de l'OXC et du MHD, alors que l'acide valproïque n'exerçait aucune influence (Tartara et al., 1993). En effet, la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital sont des antiépileptiques inducteurs enzymatiques (EIAEDs) connus, qui agissent sur plusieurs cytochromes (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 3A4), certaines UGTs et les époxyde hydrolases et ont donc la capacité d'induire le métabolisme de l'oxcarbazépine et son dérivé mono-hydroxylé (Johannessen and Landmark, 2010).

Particularités de la population pédiatrique : Rey et al. ont conduit un essai-clinique en deux étapes pour étudier la pharmacocinétique et la sécurité de l'oxcarbazépine chez l'enfant. L'étude de la PK a été réalisée par une approche non compartimentale chez deux groupes d'enfants, de 2 à 5 ans et de 6 à 12 ans, auxquels a été administrée une dose orale de 5 ou 15 mg/kg d'OXC. Les résultats montrent que l'âge est le principal facteur influençant les paramètres PK. En effet, les enfants plus jeunes ont obtenu des AUC et des $T_{1/2}$ 30% inférieures aux enfants plus âgés, alors que ces derniers ont présentés des paramètres PK semblables aux adultes. Ceci suggère que les jeunes enfants posséderaient un métabolisme accéléré et les auteurs conseillent une posologie, ajustée en poids corporel, 50% plus élevée pour les enfants de moins de 6 ans. De plus, ils ont mis en évidence le rôle de l'association des EIAEDs avec l'oxcarbazépine dans l'augmentation du métabolisme du MHD (Rey et al., 2004).

Quelques modèles de population ont aussi été développés (Tableau 9) (Northam et al., 2005; Park et al., 2012; Peng et al., 2014; Sallas et al., 2003; Sugiyama et al., 2015; Wang et al., 2014; Yu et al., 2015). Ils ont mis en évidence l'impact de la dimension corporelle sur les paramètres PK (représentée par le poids, la taille ou la surface corporelle) ainsi que l'influence des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital) sur la

clairance du MHD. Certaines études ont aussi évalué l'impact de l'âge, du sexe, de la dose, entre autres.

Tableau 9. Etudes de population du MHD

	Sallas et al. (2003)	Sugiyama et al. (2015) ^a	Wang et al. (2014)	Yu et al. (2015)	Peng et al. (2014)	Northam et al. (2005) ^a	Park et al. (2012)
Age (ans)	3 – 17	5 – 14	0.2 – 18	4 – 81	0.6 – 17	0.3 – 3.75	3 – 80
CL (L/h)	2.33	2.31	0.035/kg	2.38	0.557	2.18	2.13
V (L)	177	102	0.67/kg	14.2	11.33	50.5	49*
Ka (h⁻¹)	0.598	0.406	0.83	0.833	0.6454	0.598	0.598*
Tlag (h)	-	-	-	0.0904	-	-	-
^a basés sur le modèle de Sallas et collègues							
*paramètre fixé							
CL clairance, V volume central, Ka constante d'absorption, Tlag temps de latence							

Cependant, tous ces modèles ont été construits exclusivement sur la base de concentrations de MHD, directement à partir de la dose d'OXC. La pharmacocinétique de l'oxcarbazépine et du MHD chez l'enfant n'a donc été étudiée que partiellement. L'étude PK comprenant les deux molécules a été réalisée de façon non compartimentale et n'a pas étudié l'effet continu de l'âge ou du poids. Les études de population ne se sont donc concentrées que sur le MHD, ce qui ne permet pas d'évaluer l'impact de la relation entre l'OXC et le MHD sur la cinétique de ce dernier.

Posologies et zones cibles : D'après les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit, chez l'enfant à partir de six ans, l'oxcarbazépine doit être instauré entre 8 et 10 mg/kg/jour divisé en deux prises. Cette posologie peut être augmentée si besoin, par paliers de

10 mg/kg/jour maximum, jusqu'à la dose maximale conseillée de 46 mg/kg/jour (Résumé des caractéristiques du produit, 2015). Aux Etats-Unis, chez les enfants de deux à quatre ans, il est recommandé de débiter le traitement entre 16 et 20 mg/kg/jour, puis d'augmenter par titration, sans excéder 60 mg/kg/jour (Full Prescribing Information, 2014). Il n'existe pas de consensus sur les concentrations résiduelles cibles du MHD car la relation entre la concentration et l'efficacité n'a pas encore été établie. Dans la littérature, la limite inférieure des zones thérapeutiques proposées varie entre 2 et 15 mg/L tandis que la limite supérieure varie entre 20 et 55 mg/L, ce qui suggère que la concentration résiduelle de MHD s'accompagnant d'une efficacité peut varier entre 2 et 55 mg/L (Bring and Ensom, 2008). Cependant, des effets secondaires ont été reportés à partir de 35-40 mg/L chez les enfants (Borusiak et coll., 1998). Ainsi, la commission internationale ILAE a conseillé une zone cible en 3 et 35 mg/L (Patsalos et al., 2008).

2. Résumé

Face à l'absence de modèle parent-métabolite permettant une description correcte des profils PK de l'oxcarbazépine et du MHD, l'objectif de ce travail était de développer ce modèle en prenant en compte l'équilibre dans les deux molécules. Puis, à partir de celui-ci, d'évaluer la pertinence des recommandations posologiques actuelles (dose de maintenance 30 – 45 mg/kg/jour, max 60 mg/kg/jour) et, si nécessaire, de proposer de nouvelles doses plus adaptées et permettant d'obtenir une probabilité maximale d'avoir une concentration résiduelle dans la zone cible.

La base de données de l'étude non-compartimentale de Rey et al. (2004) a été utilisée dans cette analyse. Elle contenait les informations de 31 patients, avec près de 10 prélèvements par patient. Trente-deux pourcent (32 %) des concentrations d'OXC et 11.5 % des concentrations de MHD étaient inférieures à la limite de quantification analytique. Seule la première d'entre

elles, pour chaque patient, a été maintenue dans la base de données. La méthode M3 (voir Annexe I) a été appliquée pour traiter ces BLOQ (*below the limit of quantification*).

Un modèle à deux compartiments pour l'oxcarbazépine et un compartiment pour le MHD décrit bien les données (Figure 11). L'introduction d'une constante de transfert du compartiment central du métabolite vers le compartiment central du parent a statistiquement amélioré le modèle et a permis de décrire la rétro-transformation du MHD en OXC.

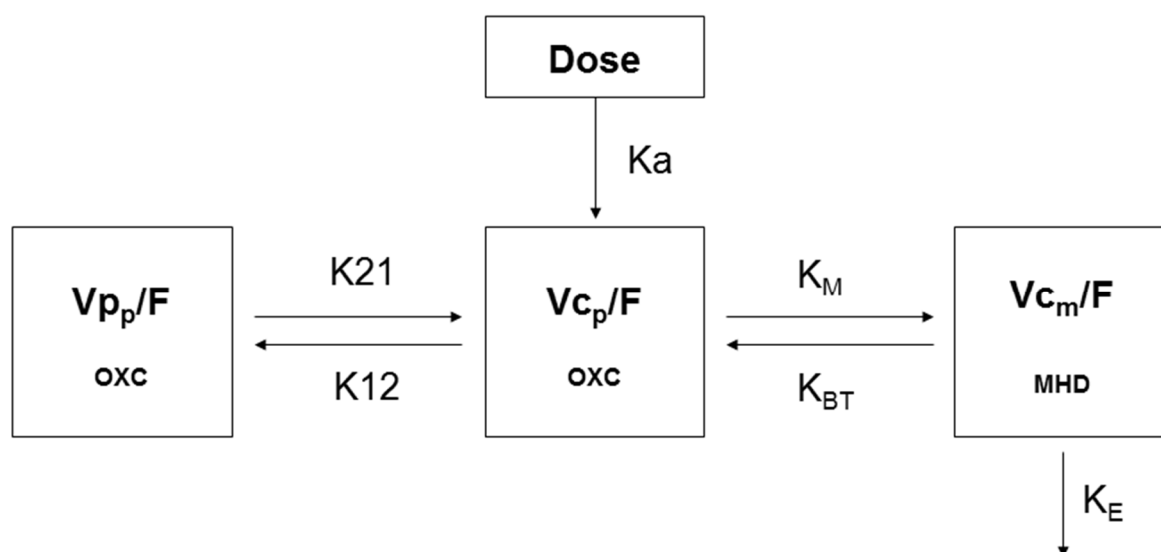


Figure 11. Représentation visuelle du modèle parent-métabolite de l'oxcarbazépine et du MHD

K_a = constante d'absorption, F = biodisponibilité, V_{p_p} = volume périphérique du parent, OXC = oxcarbazépine, V_{c_p} = volume central du parent, K_{12} = constante de transfert du V_{c_p} au V_{p_p} , K_{21} = constante de transfert du V_{p_p} au V_{c_p} , K_M = constante de transformation du parent en métabolite, K_{BT} = constante de back-transformation, V_{c_m} = volume central du métabolite, MHD = monohydroxy derivative, K_E = constante d'élimination du métabolite

Le modèle a aussi permis de mettre en évidence l'impact du poids, via des équations allométriques empiriques, sur les clairances et les volumes de distribution des deux molécules. Ces coefficients empiriques ont décrit la relation entre le poids corporel et les paramètres PK de façon plus robuste que les coefficients théoriques d'après les résultats des évaluations interne et externe.

L'influence de la co-administration d'inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne) sur la CL du MHD a également été intégrée au modèle. La CL du MHD est augmentée de près de 30% en présence de ces inducteurs.

Le modèle final a permis l'obtention de paramètres estimés similaires aux valeurs reportées dans la littérature chez l'adulte, aussi bien pour l'OXC que pour le MHD (Tableau 10). On voit que la population pédiatrique est similaire à celle des adultes une fois les paramètres corrigés pour l'effet du poids.

Tableau 10. Comparaison entre les paramètres estimés par le modèle et les valeurs reportées dans la littérature

Paramètre	Valeur estimée	Valeur reportée dans la littérature
CL_{OXC}/F	140 L/h/70kg	170,1 L/h/70kg (Dickinson et al., 1989)
V_{OXC}/F	397.7 L/70kg	273-875 L/70kg (May et al., 2003a)
CL_{MHD}/F	3.18 L/h/70kg	3.78 L/h/70kg (Sallas et al., 2003) 3.5-5.5 L/h (IV) (Flesch et al., 2011)
V_{MHD}/F	54.8 L/70kg	54.7 L (S)-MHD (IV) (Flesch et al., 2011) 45.9 L (R)-MHD (IV) (Flesch et al., 2011)

F biodisponibilité, CL_{OXC} clairance de l'oxcarbazépine, V_{OXC} volume de distribution de l'oxcarbazépine, CL_{MHD} clairance du dérivé monohydroxylé, V_{MHD} volume de distribution du dérivé monohydroxylé

Une validation externe a été réalisée avec les données de suivi thérapeutique de 52 enfants (Li et al., 2016). Le modèle parent-métabolite offre une meilleure prédiction des concentrations de MHD, en termes de biais et précision, que les modèles limités au MHD.

Quant aux recommandations posologiques actuelles, elles préconisent une dose de maintenance de 30 à 45 mg/kg/jour, avec un maximum de 60mg/kg/jour pour les enfants de 2 à 4 ans. A partir de simulations de Monte Carlo (Figure 12), le modèle a permis de mettre en évidence que les jeunes enfants (10kg) co-traités par des inducteurs enzymatiques nécessitent une posologie supérieure aux recommandations (autour des 90mg/kg/jour) pour obtenir une

probabilité maximale d'avoir une concentration résiduelle dans la zone cible (3 – 35 mg/L), et que, au contraire, les grands enfants (50kg) sans co-traitement inducteur obtenaient une probabilité plus élevée autour de 20-30 mg/kg/jour, au lieu de 30-45 mg/kg/jour.

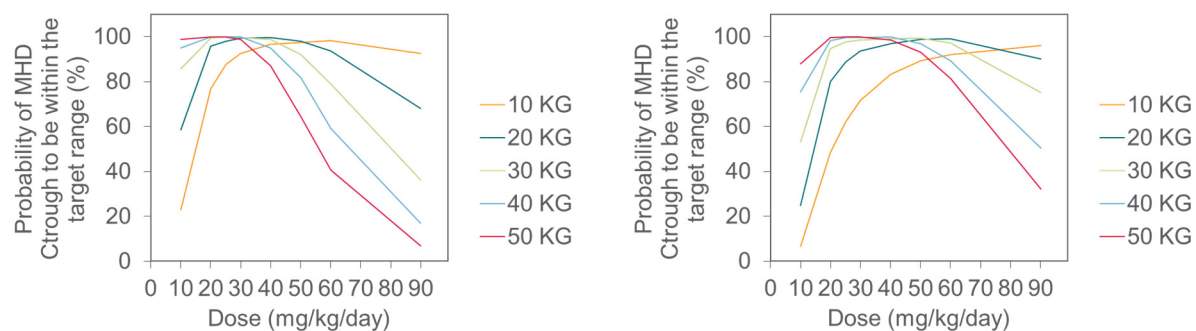


Figure 12. Probabilité d'obtenir une concentration résiduelle de MHD dans la zone cible en fonction du poids corporel et de la dose journalière en présence (droite) ou en absence (gauche) d'inducteurs enzymatiques

3.Article

Acide Valproïque

1. Etat de l'art

Indications : Depuis sa découverte fortuite en 1962 (Meunier et al., 1963), l'acide valproïque (VPA) n'a cessé de prouver son efficacité dans une large gamme d'indications. Le VPA est efficace dans de nombreux types de crises épileptiques et d'épilepsies, focales, généralisées, ou à la fois focales et généralisées, et surtout les deux dernières (Perucca, 2002; Shen and Levy, 1999). Il est indiqué dans le traitement de :

- Crises généralisées cloniques, toniques et tonicocloniques
- Absences
- Crises myocloniques et atoniques
- Crises focales avec ou sans bilatéralisation
- Prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles
- *Status epilepticus*
- Syndrome de Lennox-Gastaut
- Syndrome de West (spasmes infantiles)

Outre l'épilepsie, le VPA est aussi utilisé dans les troubles bipolaires, les troubles anxieux, les troubles du stress post-traumatique, l'abus de substances, la schizophrénie, la migraine et les douleurs neuropathiques (Johannessen and Johannessen, 2003).

Mécanisme d'action : le mécanisme d'action précis du VPA n'a toujours pas été élucidé ; il semble impliquer plusieurs voies. Son premier effet repose sur la potentialisation de la neurotransmission inhibitrice GABAérgique : directement via l'augmentation de la synthèse et de la libération de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) – un neurotransmetteur inhibiteur dont l'action sera plus détaillée ultérieurement – (Löscher, 1993) ou l'inhibition de la GABA

transaminase (GABA-T) (Godin et al., 1969), ou indirectement via l'inhibition de succinate-semialdéhyde déshydrogénase (van der Laan et al., 1979). L'inhibition de cette dernière provoque l'accumulation de semialdéhyde succinique et, par rétro-contrôle, l'inhibition de la GABA-T (Shen and Levy, 1999). Il semble que le VPA intervienne également dans le métabolisme de l'acide 4-hydroxybutanoïque (GHB), un métabolite du GABA, et diminue sa libération. Ceci pourrait être à l'origine de l'effet du VPA sur les absences (Vayer et al., 1988).

Le VPA semble aussi exercer un effet sur la neurotransmission excitatrice glutaminergique par antagonisme des récepteur de l'acide *N*-méthyl-D-aspartique (NMDA) (Johannessen and Johannessen, 2003). Son action sur les pathologies psychiatriques pourrait dépendre de la modulation de la transmission dopaminergique et sérotoninergique (Perucca, 2002).

Son action sur les canaux ioniques est mal comprise. On a pendant longtemps pensé que le VPA avait la capacité de bloquer les canaux sodiques, mais ceci a été remis en question (Johannessen and Johannessen, 2003). Cette inhibition pourrait en fait être indirecte via la diminution du métabolisme cérébral du glucose induit par le VPA. En effet, en inhibant l' α -cétooglutarate déshydrogénase dans le cycle de Krebs, le valproate empêche la production cérébrale d'adénosine triphosphate (ATP). Ce déficit en énergie provoque l'inhibition de la conductance du sodium (Johannessen et al., 2001). A hautes concentrations, le VPA active la conductance potassique et bloque l'entrée cellulaire du calcium, diminuant ainsi l'excitation neuronale (Johannessen and Johannessen, 2003).

Pharmacocinétique : L'absorption du VPA est quasi-complète, quelle que soit la formulation, avec une biodisponibilité proche de 100%. La vitesse d'absorption, néanmoins, dépend grandement de la formulation, avec des T_{max} et des concentrations maximales (C_{max}) qui varient beaucoup (Tableau 11). La C_{max} est considérablement inférieure avec les

formulations à libération prolongée (LP) qui permettent de réduire les fluctuations des concentrations sériques entre deux doses.

Tableau 11. Temps auquel la concentration maximale est atteinte selon la formulation de valproate

Sources : Dulac and Alvarez (2005); Johannessen and Johannessen (2003); Perucca (2002)

Formulation	T_{max}
Comprimé, capsule, sirop	1 – 3 h
Comprimé gastro-résistant	3 – 6 h
Comprimé à libération prolongée	5 – 12 h
Micro-granules à libération prolongée	4 – 7 h

L'absorption n'est pas affectée par la nourriture, mis à part les formulations gastro-résistantes.

En effet, leur absorption se réalise au niveau intestinal et la présence de nourriture dans l'estomac retarde le temps pour atteindre les intestins (Levy et al., 1980; Perucca, 2002).

Le VPA est très fortement lié aux PP (~90%), en particulier à l'albumine (Perucca, 2002).

Cette liaison est concentration-dépendante, ce qui signifie que la fraction libre (f_u) augmente avec la concentration (Tableau 12) (Herngren and Lundberg, 1991). Il existe donc une relation non-linéaire entre la concentration totale et la dose (Perucca, 2002).

Tableau 12. Augmentation de la fraction libre du VPA avec la concentration

Source : Shen and Levy (1999)

Concentration	Fraction libre
$\leq 75 \mu\text{g/mL}$	10%
100 $\mu\text{g/mL}$	15%
125 $\mu\text{g/mL}$	22%
150 $\mu\text{g/mL}$	30 %

Certains auteurs se sont penchés sur la relation entre les concentrations libres et totales. Ueshima et al. (2008) ont caractérisé cette relation non-linéaire chez des patients avec épilepsie, âgés de 1 à 18 ans. Ils ont pu modéliser la liaison protéique avec l'équation de Langmuir, telle que :

$$C_{liée} = \frac{B_{max} \times C_{libre}}{K_D + C_{libre}}$$

$$C_{tot} = C_{liée} + C_{libre}$$

où, $C_{liée}$ est la concentration liée aux protéines plasmatiques, C_{libre} est la concentration libre, C_{tot} est la concentration totale, B_{max} est la concentration maximale de sites de liaison (qui est proportionnelle à la concentration de PP) et K_D est la constante de dissociation, qui correspond à la concentration de ligand liant la moitié des sites de liaison, et qui est inversement proportionnelle à l'affinité pour la PP. Des valeurs de 7.8 ± 0.7 and 130 ± 4.5 $\mu\text{g/mL}$ ont été obtenues pour le K_D et le B_{max} , respectivement (Ueshima et al., 2008). Chez les nourissons, de 1.5 à 11.9 mois, une étude similaire a été menée. Les auteurs ont trouvé un K_D de 6.97 $\mu\text{g/mL}$ et une relation entre le B_{max} et le poids corporel ainsi que le co-traitement, avec l'équation suivante :

$$B_{max} = 57.7 \times (1 + 0.13 \times 0.80^A \times BW)$$

où A est un facteur booléen qui prend la valeur de 1 si le patient est en polythérapie ou 0 s'il est en monothérapie (Ueshima et al., 2011). Il a été démontré que, pour des enfants de 1 à 15 ans, le sexe ou l'âge n'influençait pas la liaison aux PP du VPA (Kodama et al., 1999).

Le VPA étant une molécule fortement métabolisée avec un coefficient d'extraction hépatique faible, sa clairance totale dépend exclusivement de sa CL intrinsèque et de sa fraction libre (f_u) (Benet and Hoener, 2002). La CL totale du VPA augmente donc avec la dose en raison de

l'augmentation de la fraction libre (Herngren and Lundberg, 1991; Shen and Levy, 1999). Il existe donc une relation non-linéaire entre la CL et la dose de VPA.

La forte liaison à l'albumine limite la distribution extravasculaire du VPA ; par conséquent, cette molécule présente un Vd relativement petit, entre 0.15 et 0.2 L/kg (Shen and Levy, 1999), voire 0.4 L/kg (Neels et al., 2004). Le VPA diffuse cependant facilement dans le SNC, par diffusion passive ou par transport actif (Perucca, 2002).

Comme dit précédemment, le valproate est hautement métabolisé, seule une petite fraction de molécule inchangée est retrouvée dans les urines. De nombreuses voies enzymatiques interviennent dans ce métabolisme (Figure 13), les principales étant : la glucurono-conjugaison, la β -oxydation mitochondriale et les ω -, ω 1- et ω 2-oxydations CYP-dépendantes. Certains métabolites sont actifs, tandis que d'autres présentent une certaine toxicité (Perucca, 2000). Ce métabolisme est indépendant de la concentration plasmatique et suit une cinétique d'ordre 1, ce qui sous-entend l'absence de phénomènes d'auto-induction ou de saturation (Johannessen and Johannessen, 2003).

Interactions médicamenteuses – La clairance du VPA est considérablement augmentée chez les patients recevant des EIAEDs. D'autres antiépileptiques, tels que l'éthosuximide, le felbamate, la lamotrigine et le topiramate, peuvent également modifier les concentrations sériques de VPA, mais de façon plus modeste (Perucca, 2002). Il en va de même pour le clobazam et le stiripentol. Il a été montré une réduction de 11.4% de la CL du MHD en présence de clobazam (Theis et al., 1997). Cependant, ce résultat n'a pas été retrouvé dans d'autres études (Sennoune et al., 1990; Walzer et al., 2012). Les conclusions sur l'influence du stiripentol sur l'élimination du VPA sont également fluctuantes. Ce puissant inhibiteur des CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6 et CYP2C19 (Landmark and Patsalos, 2010) a été associé à une légère augmentation (~ 15%) des concentrations de VPA (Chiron et al., 2000; Jogamoto et al., 2017; Levy et al., 1990), ce qui n'a été retrouvé dans l'étude de Farwell et al. (1993).

Le VPA peut également influencer la PK d'autres médicaments (Tableau 13) par l'inhibition de certaines enzymes (UGTs, époxyde hydrolase...) ou par compétition pour les sites de liaison aux PP (Johannessen and Johannessen, 2003; Perucca, 2002).

Tableau 13. Interactions médicamenteuses de l'acide valproïque

Source : Johannessen and Johannessen (2003)

Principe actif	Effet sur la concentration sérique
Effets du VPA sur les autres médicaments	
Phénobarbital	Augmente
Carbamazépine	Augmente
Primidone	Augmente
Ethosuximide	Augmente
Lamotrigine	Augmente
Felbamate	Augmente
Contraceptifs oraux	Sans effet
Effets des autres médicaments sur le VPA	
Phénytoïne	Diminue
Phénobarbital	Diminue
Carbamazépine	Diminue
Felbamate	Augmente

Particularités de la population pédiatrique : La clairance du VPA évolue continuellement au cours de l'enfance (Tableau 14). Chez le nouveau-né, on retrouve une clairance rapportée au poids similaire à l'adulte, malgré une fraction libre augmentée due à l'augmentation des valeurs sériques de bilirubine et des acides gras non estérifiés qui déplacent le VPA de son site de fixation. Cette augmentation de la f_u devrait être accompagnée d'une augmentation de la CL mais ce phénomène est compensé par l'immaturation des voies enzymatiques. Puis, la maturation rapide des systèmes enzymatiques conduit à l'augmentation de la clairance normalisée jusqu'à des valeurs deux fois supérieures à l'adulte et, donc, à une élimination plus rapide. Les enfants ont donc besoin d'une dose, en mg/kg, plus élevée que les adultes pour obtenir une exposition similaire. La clairance diminue ensuite progressivement jusqu'à l'adolescence où les valeurs adultes sont atteintes, puis se stabilise. Chez les personnes âgées, la CL intrinsèque diminue d'à peu près 40% du fait de la dégradation de la fonction métabolique liée à l'âge (Shen and Levy, 1999).

Tableau 14. Clairance de l'acide valproïque en fonction de l'âge

Source : Shen and Levy (1999)

Tranche d'âge	Clairance	Demi-vie
Nouveau-nés	10 – 14 ml/min/kg	> 17 h
Enfants en âge préscolaire	14 – 36 ml/min/kg	6 – 12 h
Adolescents / Adultes	9 – 18 ml/min/kg	8 – 15 h

Analyses de population : De nombreuses études de population ont évalué la PK du VPA chez l'enfant et l'adulte (Tableau 15).

Tableau 15. Liste non-exhaustive des études de pharmacocinétique de population de l'acide valproïque

Référence	Population	Liaison PP	Facteurs de variabilité
Correa et al. (2008)	0.5 – 17 ans	Dose en covariable sur la CL	Poids corporel, dose journalière, co-traitement avec du phénobarbital
Desoky et al. (2004)	3 – 58 ans	Dose en covariable sur la CL	Co-traitement avec de la carbamazépine, dose journalière, âge, non-contrôle des crises
Ding et al. (2015)	3 semaines – 14 ans	Modèle Emax avec dose en covariable sur la CL	Co-traitement avec de la carbamazépine, âge
Jiang et al. (2007)	0.28 – 16 ans	--	Formulation, poids corporel, co-traitement, âge
Lin et al. (2015)	14 – 66 ans	Dose en covariable sur la CL	Poids corporel, dose journalière, Co-traitement avec carbamazépine, phénytoïne et/ou phénobarbital
Nakashima et al. (2015)	0.8 – 36.9 ans	Dose en covariable sur la CL	Dose journalière, sexe, co-traitement avec carbamazépine, phénytoïne, clobazam et/ou phénobarbital
Park et al. (2002)	16 – 81 ans	--	Poids corporel
Blanco-Serrano et al. (1999)	0.1 – 14 ans	Dose en covariable sur la CL	Dose journalière, poids corporel, co-traitement avec de la carbamazépine
Williams et al. (2012)	1 – 17 ans	--	Formulation, âge, poids corporel
Yukawa (1995)	0.3 – 32.6 ans	Dose en covariable sur la CL	Poids corporel, dose journalière, sexe
Yukawa et al. (1997)	0.3 – 54.8 ans	Dose en covariable sur la CL	Poids corporel, dose journalière, sexe, co-traitement avec carbamazépine et/ou phénobarbital

La relation non-linéaire entre la clairance et la dose a été majoritairement prise en compte par l'inclusion de la dose comme covariable sur la CL. Cependant, ce n'est pas une bonne solution

car cela peut être confondu avec un phénomène appelé « Therapeutic Drug Monitoring Effect » ou effet TDM (ie, lorsque la dose est adaptée selon les résultats de suivi thérapeutique pharmacologique ; les enfants ayant une CL plus élevée reçoivent alors une dose plus élevée, ce qui peut faire conclure de façon erronée à relation non-linéaire entre la dose et la CL (Ahn et al., 2005)). De plus, ces modèles ne sont pas mécanistiques et ne peuvent donc pas être extrapolés à des doses différentes de celles observées dans l'étude puisque la relation estimée (θ_1) entre la dose et la clairance dépend de la base de données. Ding et al. (2015) ont tenté de remédier à cela en développant un modèle d'effet maximal (E_{max}) dose-dépendant (DDE), tel que :

$$CL/F = CL_p \times \left(1 + \frac{E_{max} \times TDD^\gamma}{TDD_{50}^\gamma + TDD^\gamma} \right)$$

où, TDD_{50} représente la dose journalière pour laquelle 50% de l'augmentation maximale de la clairance (E_{max}) est atteinte. Dans ce modèle, la dose journalière intervient tout de même comme covariable sur la CL.

Posologies : Chez les enfants, il est indiqué de débiter le traitement entre 10 et 15 mg/kg/jour puis d'augmenter progressivement jusqu'à des doses de maintenance comprises entre 20 et 30 mg/kg/jour (Résumé des caractéristiques du produit, 2013; Summary of Product Characteristics, 2015). Chez les plus petits, des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour peuvent être tolérées, tant que les paramètres chimiques et hématologique sont contrôlés (Summary of Product Characteristics, 2015). Des doses de 60 mg/kg/jour ont néanmoins été utilisées aux Etats-Unis pour traiter des absences (Glauser et al., 2010).

Suivi thérapeutique pharmacologique : La concentration et la dose de VPA ne sont pas corrélés, d'une part à cause de la saturation de la liaison protéique, d'autre part car il existe une importante variabilité interindividuelle sur le métabolisme hépatique. Le suivi thérapeutique peut donc s'avérer nécessaire, selon la réponse clinique, pour vérifier

l'exposition à l'antiépileptique. La zone cible en terme de concentration résiduelle totale se trouve entre 50 et 100 mg/L (Neels et al., 2004; Patsalos et al., 2008; Sharma et al., 2009). La toxicité a été associée à des concentrations supérieures à 150 – 200 mg/L (Neels et al., 2004; Sharma et al., 2009).

2. Résumé

Une formulation à libération prolongée (sous forme de micro-granules) a été développée pour faciliter la prise du médicament par les enfants (Motte et al., 2005). Une dose de maintenance entre 20 et 30 mg/kg/jour est recommandée (Résumé des caractéristiques du produit, 2013). Pour pallier aux manques de données PK pédiatriques sur cette formulation, ce travail avait pour objectif de développer un modèle de population chez l'enfant épileptique puis de l'utiliser pour vérifier l'adéquation des recommandations posologiques et l'obtention de concentration résiduelle dans la zone cible (50 – 100 mg/L).

Pour décrire correctement la PK de cette formulation de VPA, deux principaux points devaient être pris en compte :

- 1) La nature à libération prolongée de ces micro-granules
- 2) La relation non-linéaire entre la dose et la clairance liée à la saturation de la liaison protéique

Ainsi, l'objectif secondaire de ce travail a été de prendre en considération ces 2 points, et, en particulier, de modéliser la non-linéarité de la cinétique d'une façon mécanistique afin d'étudier la relation entre la dose et les concentrations totales et libres de VPA.

Concernant la nature de la formulation, il était attendu d'observer un flip-flop au vu des résultats obtenus chez l'adulte. En effet, pour une même dose, la demi-vie d'élimination observée avec cette formulation à libération prolongée était 2 fois supérieure à celle obtenue avec des capsules (Dulac and Alvarez, 2005; Nitsche and Mascher, 1982). Pendant la

construction du modèle, il a été vérifié que la constante d'absorption prédite était inférieure à la constante d'élimination, ce qui a confirmé la présence d'un flip-flop. Ainsi, celui-ci a été paramétré en contraignant la constante d'absorption (K_a) à être supérieure à la constante d'élimination (K_e) (Yáñez et al., 2012).

Pour décrire la non-linéarité cinétique, trois modèles ont été testés :

- 1) l'ajout de la dose journalière comme covariable sur la clairance avec un modèle exponentiel ;
- 2) le modèle DDE (Ding et al., 2015) ;
- 3) un modèle physiologique de fixation protéique (équation de Langmir), où les paramètres PK libres sont estimés et la concentration totale est prédite à partir du B_{max} et K_D . Face à l'absence de concentrations libres dans la base de données, ces paramètres ne pouvaient pas être estimés correctement et ont donc été fixés aux valeurs précédemment décrites de 130 et 7.8 mg/L, respectivement (Ueshima et al., 2008). A partir de ces valeurs, la fraction libre a pu être calculée ainsi que les paramètres totaux.

Un modèle monocompartimental, avec flip-flop, a permis de décrire les données de 98 patients (âgés de 1 an à 18 ans) qui avaient été prélevés entre 3 et 4 fois chacun. La liaison protéique a été prise en compte avec le 3^{ème} modèle. Avec ce modèle, la dose n'influence plus la CL du VPA de façon significative. Le poids corporel a été ajouté comme covariable avec des fonctions allométriques théoriques.

Les paramètres estimés par le modèle sont similaires à ceux obtenus dans d'autres études, quelle que soit la formulation, tant chez l'adulte (paramètres normalisés à 70 kg) que chez l'enfant (Tableau 16).

Tableau 16. Comparaison entre les paramètres estimés et les valeurs de la littérature pour l'acide valproïque

Paramètre	Estimation	Valeur littérature
CL_t adultes	0.624 L/h/70kg	0.6-0.75 L/kg (Dulac and Alvarez, 2005)
CL_t enfants	12.3 ml/h/kg	12.37 mL/h/kg (Ayudhya et al., 2006) 14 mL/h/kg (Cloyd et al., 1993) 12.3 mL/kg/kg (Schapel et al., 1980)
V_t	0.19 L/kg	0.15 – 0.4 L/kg (Neels et al., 2004)
T_{1/2} adultes	14.4 h	13.5 – 16.5 h (Dulac and Alvarez, 2005)
T_{1/2} >10 ans	13 h	9 – 16 h (Buck, 1997)
T_{1/2} <10 ans	10.8 h	7 – 13 h (Buck, 1997)

D'après nos résultats, l'exposition et les concentrations maximales et résiduelles, totales et libres, augmentent avec la dose et le poids corporel. A partir des simulations, les concentrations résiduelles libres qui correspondent à la zone cible totale (50 – 100 mg/L) ont pu être évaluée. Elles varient d'un facteur 3 (4.2 – 14.8 mg/L). On note donc une plus grande fluctuation des concentrations libres par rapport aux totales, en accord avec la littérature (Shen and Levy, 1999).

Quant aux posologies, les doses de maintenance recommandées permettent d'obtenir les concentrations résiduelles dans la zone cible à partir de 20 kg. En dessous, une dose de 40 mg/kg permet une plus haute probabilité d'obtenir des C_{min} dans la zone cible. Des conclusions similaires peuvent être tirées de la comparaison entre les concentrations résiduelles libres et la zone de 4.2 – 14.8 mg/L. Cependant, pour ces mêmes doses, l'exposition peut varier jusqu'à 40%. En effet, la f_u libre et, par conséquent, l'AUC libre varient avec la dose et avec le poids (Figure 14). L'évaluation de la relation exposition libre /

effet peut donc s'avérer importante, avec la mise en place de TDM sur les concentrations libres, malgré les difficultés pratiques et économiques liées à leur détermination.

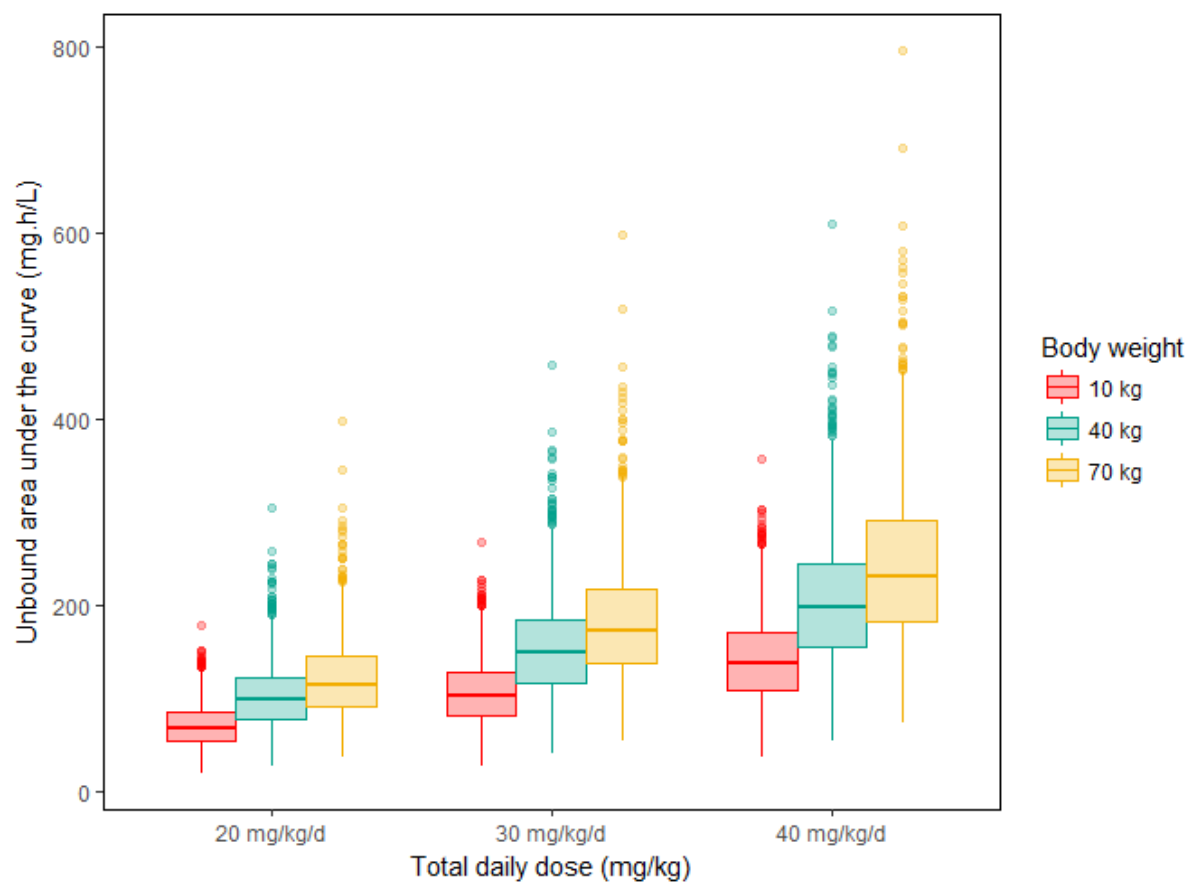


Figure 14. Evolution de l'exposition libre en fonction de la dose journalière et du poids corporel

3.Article

4.Evaluation des erreurs standards par bootstrap non-paramétrique avec tirages dans la distribution conditionnelle

4.1. Résumé

Comme expliqué précédemment, les SE sont difficiles à estimer dans des modèles complexes comme les MNLEM. Le bootstrap est une alternative à la méthode asymptotique pour estimer ces SE, qui, de façon générale, suit l'algorithme suivant :

- 1) Générer un échantillon bootstrap en rééchantillonnant à partir de la base de données et/ou à partir du modèle estimé ;
- 2) Estimer tous les paramètres du modèle pour l'échantillon bootstrap ;
- 3) Répéter les étapes 1 et 2 B fois afin d'obtenir la distribution bootstrap des estimations des paramètres, puis calculer la moyenne, l'écart-type et l'intervalle de confiance à 95% de cette distribution.

Le rééchantillonnage des données doit être effectué en s'approchant au plus près du processus de génération dans l'échantillon initial (DGP, pour *Data Generating Process*). Différentes méthodes ont été proposées pour les modèles simples, comme le bootstrap apparié (case bootstrap) qui consiste à rééchantillonner des couples d'observation-variable dépendante, ou le bootstrap sur résidus, qui rééchantillonne au niveau des résidus pour une régression linéaire. Dans les modèles à effets mixtes, les deux niveaux de variabilité compliquent la tâche. Des extensions du bootstrap apparié, ainsi que des bootstraps sur résidus non-paramétrique et paramétrique ont été testés pour les modèles linéaires et non-linéaires à effets mixtes (Thai et al., 2014, 2013). Malgré de bonnes performances, ces méthodes ne semblaient pas apporter d'avantage significatif par rapport à la méthode asymptotique, et tous les

bootstraps font preuve de biais pour des modèles ou des protocoles expérimentaux un peu complexes. De plus, ils ont chacun des limites méthodologiques. Le bootstrap apparié, qui repose en MNLEM sur un rééchantillonnage au niveau de l'individu, est difficile à mettre en œuvre en présence d'hétérogénéité dans les protocoles expérimentaux. Le bootstrap paramétrique nécessite d'avoir bien spécifié les distributions dans lesquelles sont tirés les effets aléatoires et les erreurs. Quant au bootstrap non-paramétrique, il requiert une correction des effets aléatoires et des erreurs pour tenir compte du phénomène de régression à la moyenne (*shrinkage*). Aussi, dans un travail méthodologique, nous avons décidé de développer et évaluer un nouveau type de bootstrap non-paramétrique où les résidus sont échantillonnés dans leur distribution conditionnelle (NPc).

L'exemple du VPA a été utilisé pour tester ce nouveau type de bootstrap. Dans un souci de simplicité, le modèle final avec l'équation de Langmuir n'a pas été retenu. Le choix s'est porté sur le modèle intermédiaire avec la dose comme covariable sur la clairance. Pour la même raison, toutes les covariables ont été fixées à leur valeur moyenne de la population. Ceci nous a permis d'avoir des conditions idéales pour une première évaluation.

Une étude de simulation a donc été menée pour évaluer le bootstrap NPc et le comparer aux bootstraps apparié (case), non-paramétrique (NP) et paramétrique (P). Les différents bootstraps ont été comparés en termes de biais de paramètre, de biais de SE et de taux de recouvrement. Les résultats montrent que le bootstrap NPc n'apporte rien comparé au bootstrap NP classique, et même, malgré la meilleure prise en compte de la variance des distributions conditionnelles, introduit davantage de biais à la fois dans l'estimation des paramètres et de leur erreur d'estimation. Ainsi, l'évaluation de ce nouveau type de bootstrap s'est arrêtée à cette étape.

4.2. Rapport de l'étude

Conditional non-parametric bootstrap for non-linear mixed effect models

Authors: Christelle Rodrigues¹, Emmanuelle Comets^{2,3}, Vincent Jullien¹

¹ UMR1129, INSERM, Paris, France

² INSERM, IAME, UMR 1137, F-75018 Paris, France; Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75018 Paris, France

³ INSERM, CIC 1414, 35700 Rennes, France; Univ Rennes-1, 35700 Rennes, France

1 Introduction

Nonlinear mixed effect models (NLMEM) are widely used namely in pharmacokinetics to characterise the evolution of drug concentrations after dose administration, and in pharmacodynamics where they are used to integrate disease models and pathophysiology to better understand the response of biological systems to treatment. From a statistical point of view, the population approaches used to estimate the parameters in these models are valued for their ability to handle sparse and unbalanced data. Modelling and simulation has become a key component in the analysis and design of clinical trials. As the models become increasingly more comprehensive, and the extrapolations increasingly more sophisticated, it becomes also important to report the confidence we have in them. In the present paper, we focus on the issue of standard errors of estimation. Standard errors are reported by every software tool used in the estimation process, and measure the precision of estimation for the parameters in the model. They are a statistical feature associated with an estimator, in this case the estimator of the parameters. In maximum-likelihood estimation, the distribution of the estimator is only known asymptotically, but in finite conditions the inverse of the Fisher information matrix is commonly used to derive the SE, as it is a lower boundary of the matrix of standard errors. How well this approximation holds in practice depends on the sample size, both in terms of number of subjects and in terms of number of samples per subject, and on the degree of non-linearity in the model. Other approaches to derive the standard errors include log-likelihood profiling and bootstrap methods.

Bootstrap methods have been proposed as a way to mimic the process of repeating a study several times to access the distribution of an estimator, but by using the data available only in the original study through resampling. For independent and identically distributed observations, Efron proposed resampling with replacement from the pool of available measurements, creating bootstrap datasets on which the estimator of interest is applied in order to approximate its distribution [Efron, 1979]. For more complex settings, like linear regression, issues such as within-subject correlation and heteroscedastic variances have to be considered. Several bootstrap approaches have been proposed in these situations, with the most intuitive being case (or paired) bootstrap where the resampling is performed at the level of the subject. Alternatively, the residual bootstrap resamples residuals in the empirical distribution (non-parametric bootstrap) or in an external distribution with suitable characteristics (parametric bootstrap and wild bootstrap) [Efron and Tibshirani, 1994].

Bootstrap approaches have been extended to non-linear mixed effect models by considering the different levels of variability involved at the individual and population level. Das and Krishen proposed a residual bootstrap involving two levels of resampling [Das and Krishen, 1999]. In small sample studies, however, the distribution of the residuals does not reflect the variability in the population because of a phenomenon called shrinkage, causing a regression to the mean due to the limited amount of information to jointly estimate a large number of parameters and/or the residual variability. Carpenter proposed to correct the distribution of residuals before resampling, using a ratio between the empirical variance-covariance matrix and the estimated variance matrix of the random effects [Carpenter et al., 2003]. Dif-

ferent bootstrap methods were summarised and evaluated both in linear and non-linear mixed effect models by Thai et al. [Thai et al., 2013, Thai et al., 2014]. For linear mixed effect models with homoscedastic variance, the case, parametric and non-parametric bootstraps exhibited good performances in terms of absence of bias and coverage rates, while the asymptotic method proved reliable for the estimation of the parameters and their SE [Thai et al., 2013]. These bootstraps were then evaluated in non-linear mixed effect models, where the results were more contrasted. In this more challenging settings, all bootstraps and the asymptotic method exhibited some measure of bias, especially on a model involving non-linear pharmacokinetics where some parameters have strong non-linearity [Thai et al., 2014]. Also, the practical limits of the case bootstrap became apparent in scenarios combining sparse and rich data, where stratification becomes necessary to maintain an appropriate structure for the bootstrap datasets. A question arising at the time was whether it would be possible to improve the correction of the residuals before resampling, to benefit from the non-parametric bootstrap's ability to maintain the structure of the original dataset, while being less dependent on model assumptions than the parametric bootstrap. That question echoed similar interrogations around the usefulness of graphical and statistical diagnostics for NLMEM [Karlsson and Savic, 2007, Combes et al., 2014]. Recently, new diagnostic tools have been proposed which use the conditional distribution of individual parameters [Lavielle and Ribba, 2016], obtained as a product of stochastic estimation methods that have been gaining increasing popularity in the field of pharmacometrics and beyond. These conditional distributions allow to bypass the issue of shrinkage which appears when using the empirical Bayes estimates, and it was therefore a natural step to consider using these distributions to sample from for the non-parametric bootstrap.

The objective of the present paper was therefore to develop a conditional non-parametric bootstrap and evaluate it by comparison to usual bootstraps in NLMEM. In this paper, we use a simple PK model as the basis of our simulation study, on the assumption that bootstrap methods should provide good results in simple cases first if they are to be trusted with more complex situations.

2 Material and methods

2.1 Statistical models

Let the random variable Y_{ij} denote the observation of the continuous longitudinal data at time t_{ij} for subject $i = 1, \dots, N$ and measurement $j = 1, \dots, n_i$ and let $\mathbf{Y}_i$ be the n_i -dimensional vector of all repeated measurements for subject i , that is, $\mathbf{Y}_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in_i})'$. A general formulation of the non-linear mixed-effects model (NLMEM) for the observation y_{ij} can be written as follows:

$$\begin{cases} y_{ij} = f(x_{ij}, \mu, \eta_i) + g(x_{ij}, \mu, \eta_i, \sigma) \epsilon_{ij} \\ \theta_i = h(\mu, \eta_i) \\ \eta_i \sim N(0, \Omega) \\ \epsilon_{ij} \sim N(0, 1) \end{cases} \quad (1)$$

where f is the structural model, θ_i denotes the individual parameters, which are related through a function h to μ , the p -dimensional vector containing the fixed effects, and η_i , the q -dimensional vector containing the random effects. ϵ_{ij} is a random variable assumed to be normally distributed. σ denotes variance parameters entering the function g , which expresses the standard deviation of the measurement error and is generally either constant (homoscedastic variance) or a function of f . The random effects η_i and the residual errors ϵ_{ij} are assumed to be independent for different subjects and to be independent of each other for the same subject. We will also denote by ξ_i the sampling times (or design) for subject i .

Without loss of generality, we assume that parameters are estimated by maximum likelihood. In non-linear mixed effect models, the likelihood associated with 1 is intractable as individual likelihoods need to integrate out the unknown parameters θ_i over their distribution $\mathcal{D}_\theta$. In this study, we used the SAEM

algorithm, an algorithm of the EM family, to obtain parameter estimates [Kuhn and Lavielle, 2005, Lixoft, 2013]. Alternatively, methods based on model linearisation and using Newton gradient-based algorithms can be used [Boeckmann et al., 1994]. During the stochastic approximation phase, the conditional distribution of the parameters is obtained as it is the distribution in which the unknown parameters η_i are imputed to obtain a complete dataset from which the conditional log-likelihood is derived [Kuhn and Lavielle, 2005]. The estimated individual parameters, called empirical Bayes estimates (EBE), can be defined as the mode or the median of the conditional distribution. With linearisation-based algorithms, EBE are obtained by minimising a Bayesian criterion.

In maximum likelihood theory, the MLE $\hat{\theta}$ of θ is asymptotically normally distributed with mean θ and asymptotic covariance matrix given by the inverse of the Fisher information matrix M_F . The asymptotic SE of parameters are then derived from the estimated covariance matrix, which is usually obtained through a first-order approximation of the model [Retout et al., 2002].

2.2 Bootstrap methods

The principle of the bootstrap is to repeatedly generate pseudo-samples distributed according to the same distribution as that the original sample. Let B be the number of bootstrap samples to be drawn from the original dataset, a general bootstrap algorithm is:

1. Generate a bootstrap sample by resampling from the data and/or from estimated model
2. Compute estimates for all parameters of the model for the bootstrap sample
3. Repeat steps 1-2 B times and compute the mean, standard error and 95th bootstrap confidence interval from the bootstrap distribution

Let $\hat{\theta}_b^*$ be the parameter estimated for the b^{th} bootstrap sample and θ_0 the true value of this parameter. The mean of parameter estimates is calculated as:

$$\bar{\theta}_b = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B (\hat{\theta}_b^*) \quad (2)$$

The bootstrap standard error is obtained as the standard deviation of parameters from the B bootstrap samples:

$$SE_B(\hat{\theta}) = s^*(\hat{\theta}) = \sqrt{\frac{1}{B-1} \sum_{b=1}^B (\hat{\theta}_b^* - \bar{\theta}_b)^2} \quad (3)$$

The bootstrap confidence interval is constructed by calculating the 2.5th and 97.5th percentile of bootstrap distribution:

$$\hat{\theta}_{(\alpha \cdot B)}^* \leq \hat{\theta} \leq \hat{\theta}_{((1-\alpha) \cdot B)}^* \quad (4)$$

where $\alpha=0.025$.

Case bootstrap: This method consists of resampling with replacement the entire subjects $(\xi_i, \mathbf{Y}_i)$ from the original data before modeling. It is also called the *paired bootstrap*. It is the most obvious way to do bootstrapping and is mostly assumption-free.

Non-parametric bootstrap: This method resamples with replacement from the residuals obtained after model fitting for all subjects. In non-linear mixed effect models, two levels of variability must be considered, within-subject and across subjects. The bootstrap sample is obtained as follows:

1. fit the model to the data

2. estimate the individual parameters $\hat{\eta}_i$ as the EBE, then center and normalise them
3. draw a sample η_i^* with replacement for $i = 1, \dots, N$ of vectors of individual parameters
4. calculate the residuals $\hat{\epsilon}_{ij} = y_{ij} - f(x_{ij}, \hat{\theta}_i)$, then center and normalise them
5. draw a sample $\{\epsilon_i^*\} = \{\epsilon_{i^*j^*}\}$ with replacement globally from $\{\hat{\epsilon}_i\}$ by assigning an equal probability $\frac{1}{\sum_{i=1}^N n_i}$ to each value
6. generate the bootstrap responses $y_{ij}^* = f(x_{ij}, \mu, \eta_i^*) + g(x_{ij}, \mu, \eta_i^*, \sigma) \epsilon_{ij}^*$

In step 2 and 4, the residuals are first normalised and centered. This is because, due to the small sample size, these estimates generally suffer from regression to the mean and their variance may be considerably smaller than the true variability in the population [Karlsson and Savic, 2007]. To correct for this, Carpenter et al. suggested centering the residuals, to ensure their distribution has mean 0, and inflating the variance by using the ratio between the estimated and empirical variance-covariance matrices [Carpenter et al., 2003].

The transformation of random effects was carried out using the eigenvalue decomposition (EVD) proposed by Thai et al. [Thai et al., 2014], to limit numerical difficulties due to almost singular matrices. This procedure reads as follows:

1. center the raw estimated random effects: $\tilde{\eta}_i = \hat{\eta}_i - \bar{\eta}_i$
2. obtain the EVD of the estimated variance-covariance matrix: $\hat{\Omega} = V_\Omega D_\Omega V_\Omega^T$ where D_Ω is the diagonal matrix containing the eigenvalues of $\hat{\Omega}$
3. obtain the EVD of S , the variance-covariance matrix of the centered random effects: $S = V_S D_S V_S^T$ where D_S is the diagonal matrix containing the eigenvalues of S
4. calculate the correction matrix A_η using these two decompositions as $A_\eta = V_S D_S^{-1/2} V_\Omega D_\Omega^{-1/2}$
5. transform the centered random effects using the ratio A_η : $\hat{\eta}_i' = \tilde{\eta}_i \times A_\eta$

Similarly, the residuals were transformed as follows:

1. center the raw estimated residuals: $\tilde{\epsilon}_{ij} = \hat{\epsilon}_{ij} - \bar{\epsilon}_{ij}$
2. calculate the correction factor $A_\sigma = 1/\sigma_{emp}$ where σ_{emp} is the empirical standard deviation of the centered residuals
3. transform the centered residuals using the ratio A_σ : $\hat{\epsilon}_{ij}' = \tilde{\epsilon}_{ij} \times A_\sigma$

The whole process is schematised in figure 5.

Parametric bootstrap: The parametric bootstrap requires the strongest assumptions as it depends both on the model and the distributions of parameters and errors. This method resamples the residuals by simulating from the estimated distributions obtained after model fitting. The bootstrap sample is obtained as follows:

1. Fit the model to the data
2. Draw a sample $\{\eta_i^*\}$ from a normal distribution with mean zero and covariance matrix Ω
3. Draw a sample $\{\epsilon_i^*\}$ from a normal distribution with mean zero and covariance matrix $\mathcal{I}_{n_i}$ where $\mathcal{I}$ denotes the identity matrix
4. Generate the bootstrap responses $y_{ij}^* = f(x_{ij}, \mu, \eta_i^*) + g(x_{ij}, \mu, \eta_i^*, \sigma) \epsilon_{ij}^*$

The parametric bootstrap is schematised in figure 6.

Conditional non-parametric bootstrap: in this approach, instead of using the empirical Bayes estimates and correcting the random effects for shrinkage, we use samples from the conditional distribution. The algorithm then becomes:

1. fit the model to the data
2. obtain K samples for each vector η_i, η_{ik} ($k = 1, \dots, K$) from the conditional distribution
3. center the η_{ik}
4. draw a sample η_i^* with replacement to obtain $i = 1, \dots, N$ of vectors of individual parameters
5. calculate the residuals $\hat{\epsilon}_{ij} = y_{ij} - f(x_{ij}, \hat{\theta}_i)$, then center and normalise them
6. draw a sample $\{\epsilon_{ij}^*\}$ with replacement globally from $\{\hat{\epsilon}_{ij}\}$ by assigning an equal probability $\frac{1}{\sum_{i=1}^N n_i}$ to each value
7. generate the bootstrap responses $y_{ij}^* = f(x_{ij}, \mu, \eta_i^*) + g(x_{ij}, \mu, \eta_i^*, \sigma) \epsilon_{ij}^*$

The residuals $\hat{\epsilon}_{ij}$ are centered and normalised as in the non-parametric bootstrap. The non-parametric bootstrap, schematised in figure 7, differs from the standard non-parametric bootstrap in the sampling and normalisation step for the random effects.

2.3 Motivating example

Valproic acid (VPA) is an antiepileptic drug widely used in clinical practice. Recently, a pharmacokinetic model was developed for a sustained-release granule paediatric formulation [Rodrigues et al., 2018]. This analysis used data collected in two clinical studies where valproate concentrations were recorded. Study 1 included epileptic patients aged between 6 months and 15 years receiving no more than two others AEDs, the dose of which had to remain unchanged for at least one month before the beginning of the study. Three samples per patient were collected at steady-state (SS). In study 2, were included patients aged 6 months to 18 years with Dravet syndrome (a severe early onset epilepsy type), already treated with stiripentol and clobazam for at least two weeks. In this study, four blood samples were collected, also at SS. In the two studies, the target VPA maintenance dose was between 20 and 30 mg/kg per day, divided into two oral intakes. However, the clinician was allowed to adjust the posology of his patients according to tolerance and effectiveness.

A one compartment model with first-order absorption and elimination was found to describe the pharmacokinetics of the drug. In the publication protein binding was integrated mechanistically in the model, and covariate influence was also investigated. In the present study, as we wanted to assess the performance of the new bootstrap in a simple scenario, we considered the model without covariates, and we used the value of the pharmacokinetic parameters corresponding to a body weight of 70 kg and a dose of 25 mg.kg⁻¹.

In the first scenario, we considered the PK profiles after a single administration. The structural model was therefore described by the following equation:

$$f(x) = \text{DOSE} \frac{k_a}{k_a - k} \left(e^{-k t} - e^{-k_a t} \right) \quad (5)$$

A proportional error model was used for the simulations.

In the second scenario, we considered the PK profiles at steady-state. Equation 5 was modified to the steady-state version of the model assuming an interdose interval of τ :

$$f(x) = \text{DOSE} \frac{k_a}{k_a - k} \left(\frac{e^{-k t}}{1 - e^{-k \tau}} - \frac{e^{-k_a t}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right) \quad (6)$$

The PK parameters and their variability are reported in table 1.

Parameter	Mean value	SD (%)
k_a	0.15	0
V	5.66	30
CL	0.37	30
σ	0.2	-

Table 1: Parameters used in the simulation

2.4 Bootstrap evaluation through a simulation study

In this work we considered two simulation settings, first with single dose administration and then assuming steady-state as in the original study. In the first simulation scenario (single dose administration), sampling times were obtained by design optimisation in PFIM as 0.25, 0.5, 10, 12, 18, 24 h. In the second simulation scenario, a steady-state model was used assuming an interdose interval of 12 hours. Sampling times were set to 0.25, 3, 4, 10, 15 and 24 hours, and we assumed the dose at 12 hours was skipped to help the estimation of the population parameters. The number of subjects was set to 100 in both cases. In each scenario, 100 datasets were simulated. Bootstrap distributions were obtained with $B=200$ bootstrap samples for each bootstrap.

We computed the statistics of interest obtained from B bootstrap samples drawn for each simulated dataset, including the bootstrap mean, the bootstrap standard error (SE) and the bootstrap confidence interval (CI) for each estimated parameter. The bootstrap mean ($\bar{\theta}_b$) from the B bootstrap samples was then compared to the true value (θ_0) used to simulate the data by computing their percent difference called the relative bias (RBias) of bootstrap parameter estimates with the following expression:

$$\text{RBias}(\hat{\theta}) = \frac{\bar{\theta}_b - \theta_0}{\theta_0} \times 100 \quad (7)$$

Then, for the D datasets simulated in a given design, we computed the average relative bias of bootstrap parameter estimates, the average bootstrap SE, the relative bias of bootstrap SE, and the coverage rate of the 95% bootstrap CI for each estimated parameter.

To evaluate the SE obtained by bootstrap, we compared it to the empirical SE obtained from K simulated datasets giving the "true" value observed across the simulations.

$$\text{SE}_{\text{empirical}}(\hat{\theta}) = \sqrt{\frac{1}{K-1} \sum_{k=1}^K (\hat{\theta}_k - \theta_0)^2} \quad (8)$$

We also compared this empirical SE with the asymptotic SE given by the software and obtained as the inverse of the Fisher information matrix.

The RBias on SE is then the percentage difference between the average bootstrap SE ($\overline{\text{SE}}_B(\hat{\theta})$) and the empirical SE:

$$\text{RBias}(\text{SE}(\hat{\theta})) = \frac{\overline{\text{SE}}_B(\hat{\theta}) - \text{SE}_{\text{empirical}}(\hat{\theta})}{\text{SE}_{\text{empirical}}(\hat{\theta})} \times 100 \quad (9)$$

The coverage rate of the 95% bootstrap CI of parameter is the probability that bootstrap CI contains the true value of the parameter.

The bootstrap approaches were compared in terms of the average RBias on the bootstrap parameter estimates, the RBias on SE, and the coverage rate of the 95% confidence interval (CI) of all parameter estimates from one million bootstrap samples. The bootstrap parameters estimates and their SE were defined as unbiased with relative error within $\pm 5\%$, moderately biased (from $\pm 5\%$ to $\pm 10\%$) and strongly biased ($> \pm 10\%$). The coverage rate of the 95% CI was considered to be good (from 90% to 100%),

low (from 80% to 90%) and poor ($< 80\%$). A good bootstrap was defined as a method without bias for parameter estimates and their corresponding SE, and ensuring a good coverage rate of the 95% CI.

Simulations were performed using the `saemix` library in R. The estimation of the parameters for the simulated and bootstrapped datasets was first performed using `saemix`, and then compared to the results obtained with the `MlxConnectors` library. The runs were set up using a laptop and the simulation studies were run either directly on the laptop or on the CATIBioMed cluster maintained by IFR02 (Bichat hospital, Paris).

3 Results

3.1 Scenario 1 - Single dose administration

3.1.1 Relative bias on parameters

Relative biases for each bootstrap and for the estimates obtained in the simulations are shown in table 2, while table 3 shows the bias on the SE for each parameter as estimated by each bootstrap method. The last line gives the estimation bias for the fit of the 100 simulated datasets using `saemix`: in this scenario, there are no estimation issues with the asymptotic method. The bootstrap distributions also give unbiased estimates of the population parameters, but the conditional non-parametric bootstrap underestimates the variabilities ω_{CL} and ω_V by about 8%, contrary to the non-parametric bootstrap.

Method	ka	V	CL	OmegaV	OmegaCL	sigmab
Case	-2.22	-1.62	-0.224	-1.80	-0.74	-0.66
NP	-2.34	-1.68	-0.411	-1.71	0.55	-2.18
NPc	-1.34	-0.68	-1.032	-8.07	-7.35	-2.31
Par	-2.23	-1.60	-0.269	-1.83	-0.66	-0.59
Asymptotic	-2.36	-1.74	-0.099	-1.44	-0.53	-0.55

Table 2: Bootstrap relative bias (%), estimation by `saemix`

3.1.2 Relative bias on SE

On the other hand, all the bootstraps yield biased estimations of the SE for at least some of the parameters (table 3). Again, the conditional non-parametric bootstrap shows more bias than the non-parametric bootstrap.

Method	SE.ka	SE.V	SE.CL	SE.OmegaV	SE.OmegaCL	SE.sigmab
Case	8.52	4.85	2.68	-8.54	7.99	-10.94
NP	7.47	4.04	-0.46	-9.16	12.40	-14.49
NPc	7.04	3.33	-1.60	-16.97	-3.99	-14.93
Par	7.80	4.17	1.07	-6.44	8.95	-9.57
Asymptotic	-9.35	-10.85	-8.47	-6.76	-8.49	-11.50

Table 3: Bootstrap relative bias on SE (%)

Table 4 shows the standard errors of estimation for each bootstrap (obtained as the standard deviation of the bootstrap distribution). The last line gives the empirical SE, computed as the standard deviation of the differences between the estimate of the parameter in the $K = 100$ datasets and the true value. As seen from this table, the absolute difference in SEs is actually rather small.

Method	ka	V	CL	OmegaV	OmegaCL	sigmab
Case	0.015	0.54	0.018	0.014	0.019	0.0070
NP	0.014	0.54	0.017	0.014	0.020	0.0068
NPc	0.014	0.53	0.017	0.013	0.017	0.0067
Par	0.014	0.54	0.017	0.015	0.019	0.0072
Asymptotic	0.012	0.46	0.016	0.015	0.016	0.0070
Empirical	0.013	0.52	0.017	0.016	0.018	0.0079

Table 4: Bootstrap and asymptotic SE, compared to the empirical SE

Note: there was no flip-flop in the estimation of the original data. Over the 200 bootstrap replicates and 100 simulations, there were between 107 and 121 datasets where flip-flop occurred (maximum number of flip-flop in one series of 200 bootstrap was between 11 and 25). Because of this low figure, no correction was applied.

Figure 1 illustrates the relative bias on parameters and on the SE for the different methods.

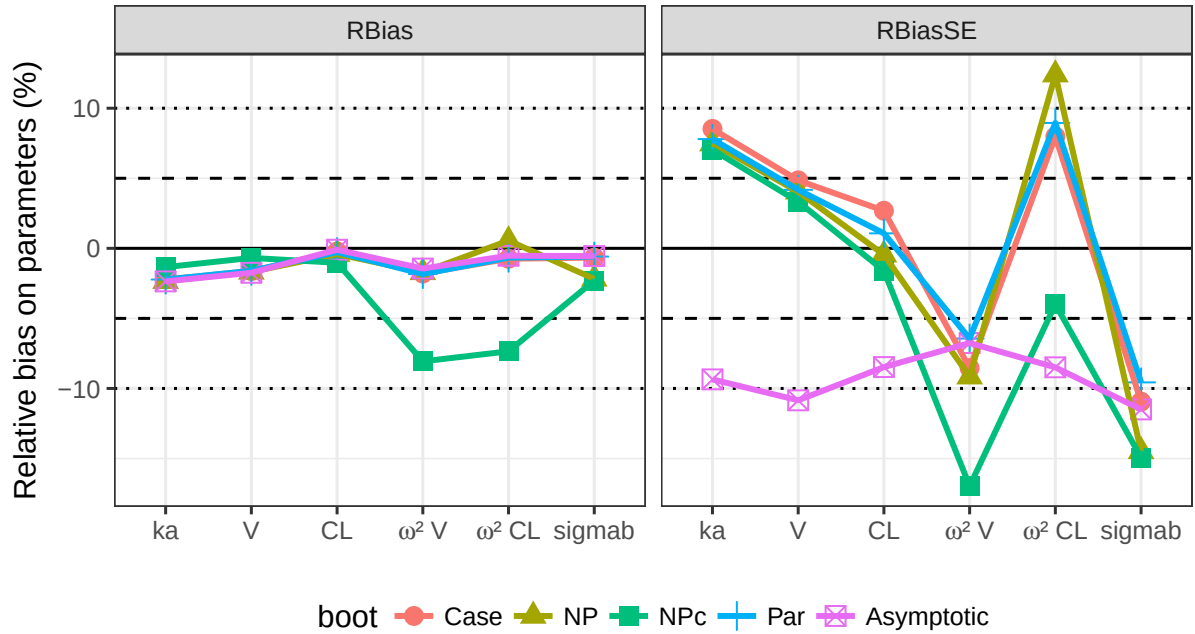


Figure 1: Relative bias for the parameters and their SE, for the different bootstraps, in the scenario with single dose administration.

3.1.3 Coverage rates

Figure 2 shows the coverage rates for the different parameters and the four bootstrap methods. All bootstraps fail to provide a good coverage rate for ω_V , and all except the parametric bootstrap, which has a 90% coverage rate, fail also for σ . The conditional non-parametric bootstrap fails to provide adequate coverage rates for the variance and residual error parameters.

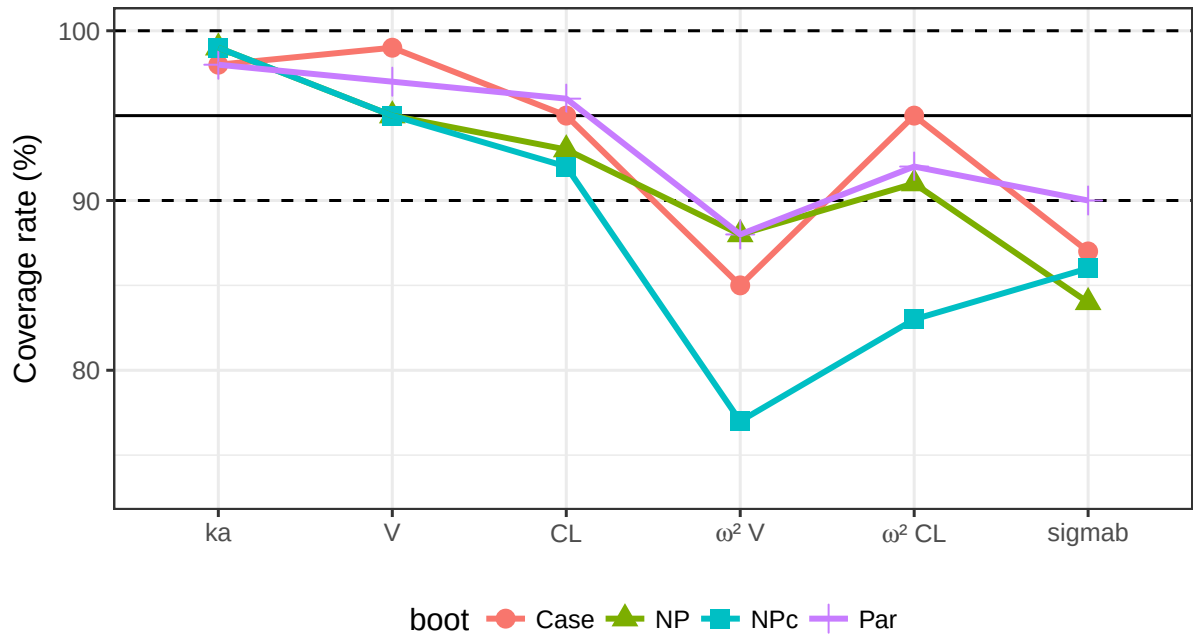


Figure 2: Coverage rates for the parameters in the model, for the different bootstraps, in the scenario with single dose administration.

3.1.4 Comparison with MlxConnector

The results are shown in table 5 for the relative biases on the parameters, and in table 6 for the relative biases on the SE. These tables show qualitatively similar results compared to those obtained with *saemix*, although MLX seems to have slightly lower biases on average.

Method	ka	V	CL	OmegaV	OmegaCL	sigmab
Case	-4.07	-3.39	0.35	-2.18	-1.85	-0.364
NP	-5.50	-4.77	0.90	-4.01	-2.96	1.438
NPc	-5.71	-4.97	0.89	-3.74	-2.31	1.295
Par	-6.05	-5.32	0.92	-2.46	-1.65	0.011
Asymptotic	-4.10	-3.39	0.43	-1.18	-0.83	-0.195

Table 5: Bootstrap relative bias (%), estimation by MLX

Method	SE.ka	SE.V	SE.CL	SE.OmegaV	SE.OmegaCL	SE.sigmab
Case	2.97	-1.76	-1.67	5.00	-9.32	-13.02
NP	2.49	-1.46	-4.55	1.64	-6.23	-3.37
NPc	2.25	-2.02	-3.69	5.14	-7.17	-3.91
Par	4.19	-0.29	-2.39	4.95	-5.46	-10.72
Asymptotic	-3.58	-7.37	-9.01	-13.96	-0.88	-12.97

Table 6: Bootstrap relative bias on SE (%), estimation by MLX

3.2 Results - Steady-state dosing regimen

3.2.1 Parameter estimation

Table 7 shows the estimation errors obtained using the bootstraps, compared with the asymptotic method. For the bootstraps, saemix was used in the estimation.

We also compared the results of the parameter estimates from the 100 simulated datasets to those obtained using MlxConnectors. There was more bias on the estimation of V but the bias on ω_V was much reduced.

Method	ka	V	CL	OmegaV	OmegaCL	sigmab
Case	13.94	4.98	0.0941	-20.31	-1.64	1.59
NP	14.48	4.85	0.0220	-31.45	-1.74	1.42
NPc	13.55	4.59	-0.0316	-56.12	-3.52	1.18
Par	14.17	4.80	0.0053	-36.99	-1.60	2.45
Asymptotic	10.41	3.74	0.0326	-25.61	-1.06	1.82
MLX connector	-15.51	-18.19	-2.5632	6.63	0.19	0.59

Table 7: Relative bias on parameters for the 100 simulated datasets (%), using saemix as estimation method

All bootstraps yield biased estimates of k_a , slightly higher than the bias for the asymptotic method. The same is seen in the estimates of ω_V . In the 100 datasets used as original data in the simulations, there were 2 in which flip-flop occurred. Over the 200 bootstrap replicates and 100 simulations, there were between 138 and 428 datasets where flip-flop occurred (maximum number of flip-flop in one series of 200 bootstrap was between 22 and 55). Flip-flop was corrected by exchanging k_a and $k_{el} = CL/V$ in the results, but this did not change much the figures reported in table 7. However the variability model is also modified when the model mistakenly assumes faster elimination than absorption as in our setting there was no variability on k_a , and it was not possible to correct for this.

3.2.2 Bootstrap estimation of the SE

Table 8 shows the relative bias on SE obtained using the bootstraps, compared with the asymptotic methods for both saemix and MlxConnector, using the same approach as previously. The asymptotic method estimated the SE pretty well with the notable exception of ω_V , underestimated by about 30%. By comparison, estimates of the SE obtained with MLXconnector were strongly underestimated for k_a , V and $SE(\omega_{CL})$, but overestimated for $SE(\omega_V)$. The case bootstrap performed rather well, with only a 6% bias on $SE(V)$. As previously, the conditional non-parametric bootstrap performed worse than the standard version. The parametric bootstrap had a significant bias on on the SEs of both V and its variance.

Method	SE.ka	SE.V	SE.CL	SE.OmegaV	SE.OmegaCL	SE.sigmab
Case	1.65	-6.24	3.10	0.58	-4.66	0.06
NP	2.51	-7.90	2.79	-16.08	-5.72	-6.00
NPc	-7.43	-17.50	0.46	-50.02	-8.74	-10.39
Par	-0.95	-10.53	2.26	-22.67	-3.03	-3.02
Asymptotic	-1.57	-4.18	2.42	-34.90	-2.46	-7.75
MLX connector	-32.91	-19.53	-0.78	113.04	-63.45	-2.32
Empirical CV of estimation	26	17	3	15	5	4

Table 8: Relative bias on SE for the 100 simulated datasets (%)

Figure 3 illustrates the relative bias on parameters and on the SE for the different methods.

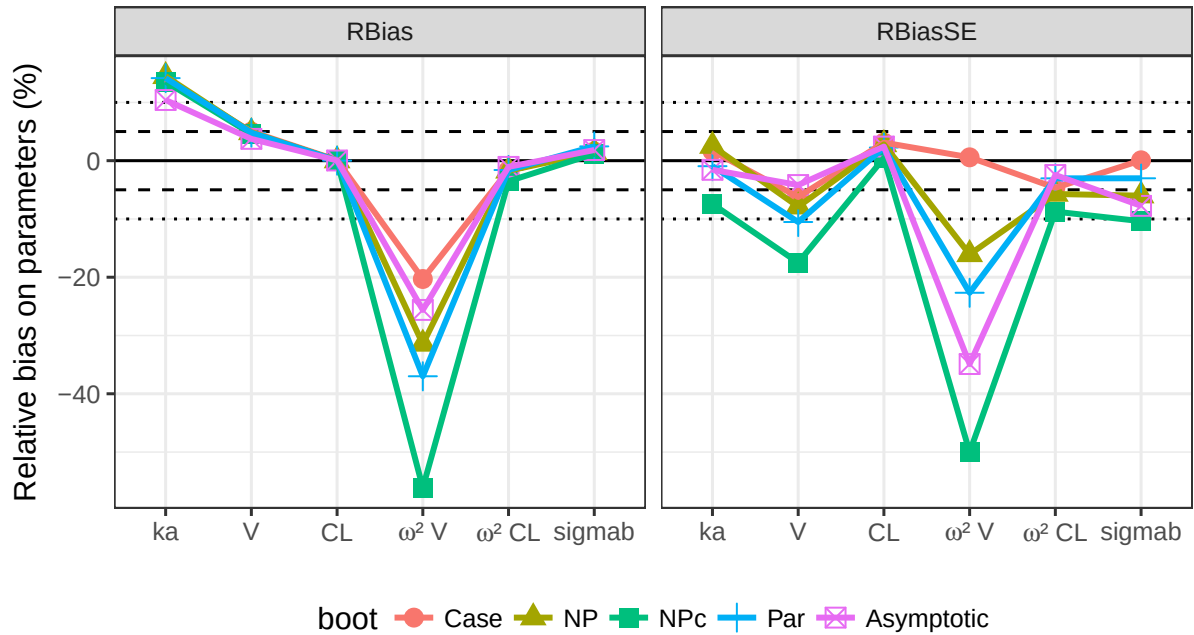


Figure 3: Relative bias for the parameters and their SE, for the different bootstraps, in the scenario with steady-state administration.

3.2.3 Coverage rates

Figure 4 shows the coverage rates for the different parameters and the four bootstrap methods. The case bootstrap has the best coverage rates all around, while all other bootstraps have lower coverage rate for ω_V . The conditional non-parametric bootstrap again has the lowest coverage rates for the variance parameters.

4 Discussion

The aim of the present report was to evaluate a new bootstrap approach by comparing it to three bootstrap methods used in non-linear mixed effect models. In non-parametric bootstrap, the estimated random effects are transformed to correct for shrinkage by using the ratio of the empirical variance-covariance matrix to the estimated variance-covariance matrix. To avoid this correction, we proposed to use samples from the conditional distribution, which has been shown to better describe the distribution of the random effects [Lavielle and Ribba, 2016].

In the single dose scenario, the bias was less than 5% for all fixed effect parameters for all bootstraps. The residual error was also well estimated by all methods. On the other hand, the non-parametric conditional bootstrap exhibited a 7-8% bias on both variability terms, contrary to all the other methods. The estimation method did not show any particular bias for this simple model, as expected from other simulations with *saemix*. Concerning the estimation of the standard errors, however, all bootstraps underestimated the SE on σ , with both non-parametric bootstraps having the highest bias (around 15%). The conditional NP bootstrap showed significant bias for the SE on all parameters except k_a . Both the

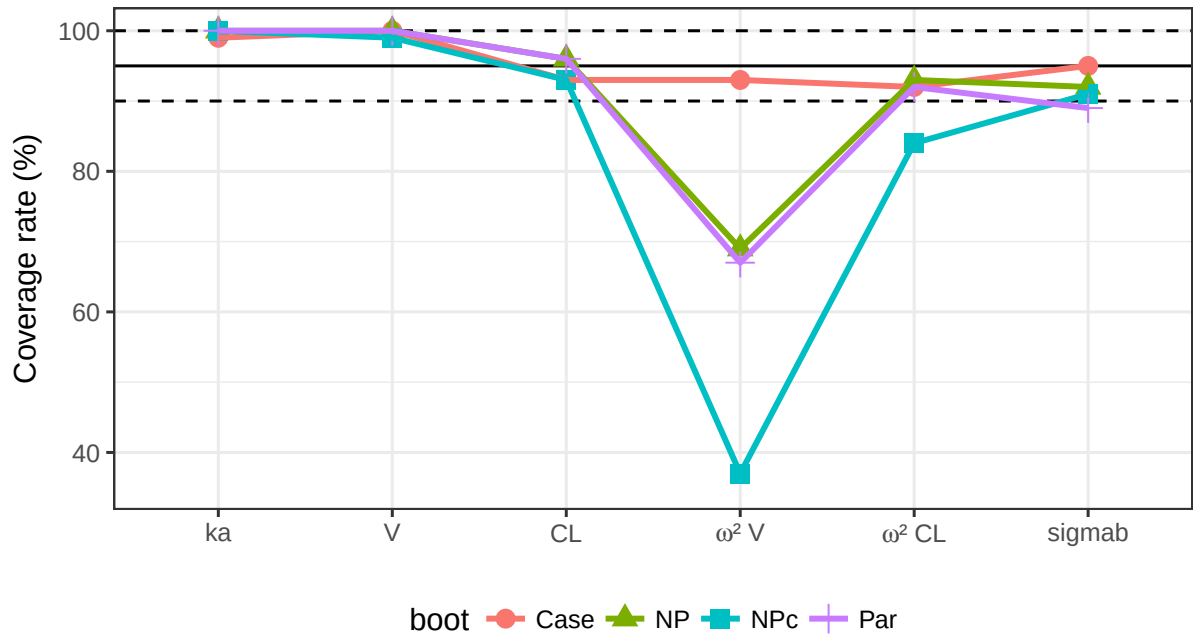


Figure 4: Coverage rates for the parameters in the model, for the different bootstraps, in the scenario with SS dosing.

NP and the NPc yielded biased estimates of the SE on ω_{CL} and all bootstraps show biased estimates of the SE on ω_V . The asymptotic method underestimated the SE on all parameters by 5 to 10%.

In the steady-state scenario, the asymptotic method yielded biased estimates of k_a but also of ω_V . The bootstrap methods all reproduced the same problem, with no obvious improvement over the asymptotic method. Again, the conditional non-parametric bootstrap tends to exhibit higher bias than the non-parametric bootstrap in its standard form.

In both scenarios, we compared the results provided by `saemix` with the results obtained using the `MLXconnectors` library interfacing R and Monolix. In the single-dose scenario, we also ran the bootstrap methods with `MLXconnectors` and got qualitatively similar results. In the steady-state scenario, we only compared the results of the two asymptotic methods; because `MLXconnectors` also gave biased estimates of some parameters we did not pursue the bootstrap methods with it as the conclusions would have been unchanged.

The empirical SE found in this study can be compared to the SE predicted by PFIM. For the first scenario, PFIM predicts SE less than 10% for the fixed effects and residual error parameter, and around 17% for the variance terms. In the second scenario, where the absorption phase is more difficult to estimate because of the steady-state kinetics, predicted SE were 30% for k_a , 20% for V , 3% for CL , and likewise higher for the SE on ω_V (35%) than for the SE on ω_{CL} (15%). The results from the estimation are actually better for both scenarios, as variance parameters are estimated with better than 10% precision for scenario 1 and 15% precision for scenario 2. We ran a third scenario with a SS design optimised by PFIM but for which the first sampling time was 3.5 h (results not shown), and for which PFIM predicted very similar SE's than in the SS scenario from our simulation. In that third scenario the empirical SE were found to be much higher than the predictions by PFIM, with k_a in particular very poorly estimated. Consequently bootstrap results were extremely biased, confirming that the bootstraps cannot recuperate from poor estimates on the original datasets. As the design of the bootstrapped datasets is similar to that of the original data, non informativeness translates also to the bootstrap distribution.

In our simulation study, we compared our new bootstrap approach to three other bootstraps, which have been previously studied by Thai et al. [Thai et al., 2013, Thai et al., 2014]. These three bootstraps were first selected among a number of alternatives as behaving appropriately in the context of a linear model with homoscedastic variance [Thai et al., 2013]. In this very simple setting these bootstraps were the only ones to show no bias on most parameters and their SE, although covariance terms were slightly trickier to estimate properly. The three selected bootstraps were then evaluated with pharmacokinetic non-linear mixed effect models, in various settings including strong non-linearity in model parameters and unbalanced designs combining two subsets of patients with rich and sparse sampling schedules [Thai et al., 2014]. Even in the rich sampling scenario with a standard pharmacokinetic model, all bootstraps exhibited some degree of biases for the SE, although the parametric and case bootstraps showed almost no bias in the estimation of the parameters themselves. With more complex designs involving non-linear pharmacokinetics or heterogenous sampling times, all bootstraps exhibited bias for at least one parameter in the model, and the coverage rates were low for the highly non-linear parameters in the model. We can compare our results to those found by Thai et al. for the linear pharmacokinetic setting. The results for the case and parametric bootstraps are consistent with the previous simulation, while the non-parametric bootstrap behaves slightly better with no bias on the estimation parameters at all. This might be due to the fact that the model used in the present simulation did not have a correlation between the random effects, or because we used a one-compartment model instead of the two-compartment model used by Thai et al. We show similarly that the bootstrap methods do not provide a clear and consistent improvement over the asymptotic method. Additionally, we find that the new conditional non-parametric bootstrap behaves essentially like the non-parametric bootstrap, only slightly worse instead of being an improvement as we had hoped by using the conditional distribution of the individual parameters to avoid the issue of shrinkage. The distribution of the empirical versus conditional distributions for the random effects over all subjects is shown in Appendix for one simulation. Although the samples from the conditional distribution appear to have a slightly more multimodal distribution, the scope is essentially similar in both cases.

Conclusion

We chose a simple scenario with linear pharmacokinetics for this first evaluation, as a method needs to perform well in simple settings before we use it in more complex conditions. Unfortunately in the two scenarios we tested, and even in the absence of features such as covariate models and unbalanced designs, the conditional non-parametric bootstrap performed slightly worse than the standard non-parametric bootstrap. None of the bootstraps clearly improves over the asymptotic method, and in particular they are unable to correct for estimation bias in the asymptotic method. In addition, they all require significant run times.

References

- [Boeckmann et al., 1994] Boeckmann, A., Sheiner, L., and Beal, S. (1994). *NONMEM Users Guide: Part V*. University of California, NONMEM Project Group, San Francisco.
- [Carpenter et al., 2003] Carpenter, J. R., Goldstein, H., and Rasbash, J. (2003). A novel bootstrap procedure for assessing the relationship between class size and achievement. *Applied Statistics*, 52:431–443.
- [Combes et al., 2014] Combes, F. P., Retout, S., Frey, N., and Mentr’e, F. (2014). Powers of the likelihood ratio test and the correlation test using empirical bayes estimates for various shrinkages in population pharmacokinetics. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 3:e109.

- [Das and Krishen, 1999] Das, S. and Krishen, A. (1999). Some bootstrap methods in non-linear mixed-effects models. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 75:237–245.
- [Efron, 1979] Efron, B. (1979). Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Annals of Statistics*, 7:1–26.
- [Efron and Tibshirani, 1994] Efron, B. and Tibshirani, R. J. (1994). *An introduction to the bootstrap*. Chapman & Hall, New York.
- [Karlsson and Savic, 2007] Karlsson, M. and Savic, R. (2007). Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther*, 82:17–20.
- [Kuhn and Lavielle, 2005] Kuhn, E. and Lavielle, M. (2005). Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Computational Statistics and Data Analysis*, 49:1020–1038.
- [Lavielle and Ribba, 2016] Lavielle, M. and Ribba, B. (2016). Enhanced method for diagnosing pharmacometric models: random sampling from conditional distributions. *Pharmaceutical Research*, 33:2979–88.
- [Lixoft, 2013] Lixoft (2013). *MONOLIX (MOdèles NON Linéaires à effets miXtes)*. INRIA, Orsay, France.
- [Retout et al., 2002] Retout, S., Mentré, F., and Bruno, R. (2002). Fisher information matrix for nonlinear mixed-effects models: evaluation and application for optimal design of enoxaparin population pharmacokinetics. *Statistics in Medicine*, 21(18):2623–2639.
- [Rodrigues et al., 2018] Rodrigues, C., Chhun, S., Chiron, C., Dulac, O., Rey, E., Pons, G., and Jullien, V. (2018). A population pharmacokinetic model taking into account protein binding for the sustained-release granule formulation of valproic acid in children with epilepsy. *Journal of Clinical Pharmacology*, 74:793–803.
- [Thai et al., 2013] Thai, H., Mentré, F., Holford, N. H., Veyrat-Follet, C., and Comets, E. (2013). A comparison of bootstrap approaches for estimating uncertainty of parameters in linear mixed-effects models. *Pharmaceutical Statistics*, 12:129–40.
- [Thai et al., 2014] Thai, H., Mentré, F., Holford, N. H., Veyrat-Follet, C., and Comets, E. (2014). Evaluation of bootstrap methods for estimating uncertainty of parameters in nonlinear mixed-effects models: a simulation study in population pharmacokinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 41:15–33.

Appendix - Bootstrap algorithms

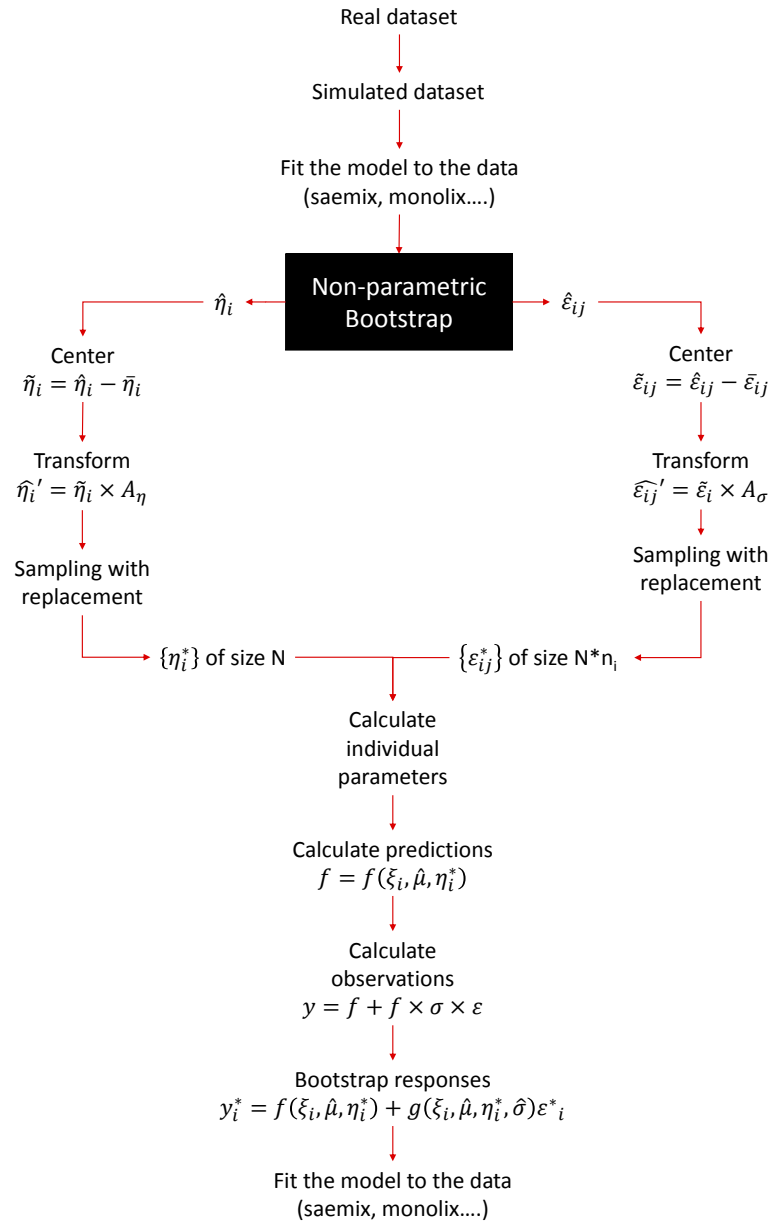


Figure 5: Non-parametric bootstrap.

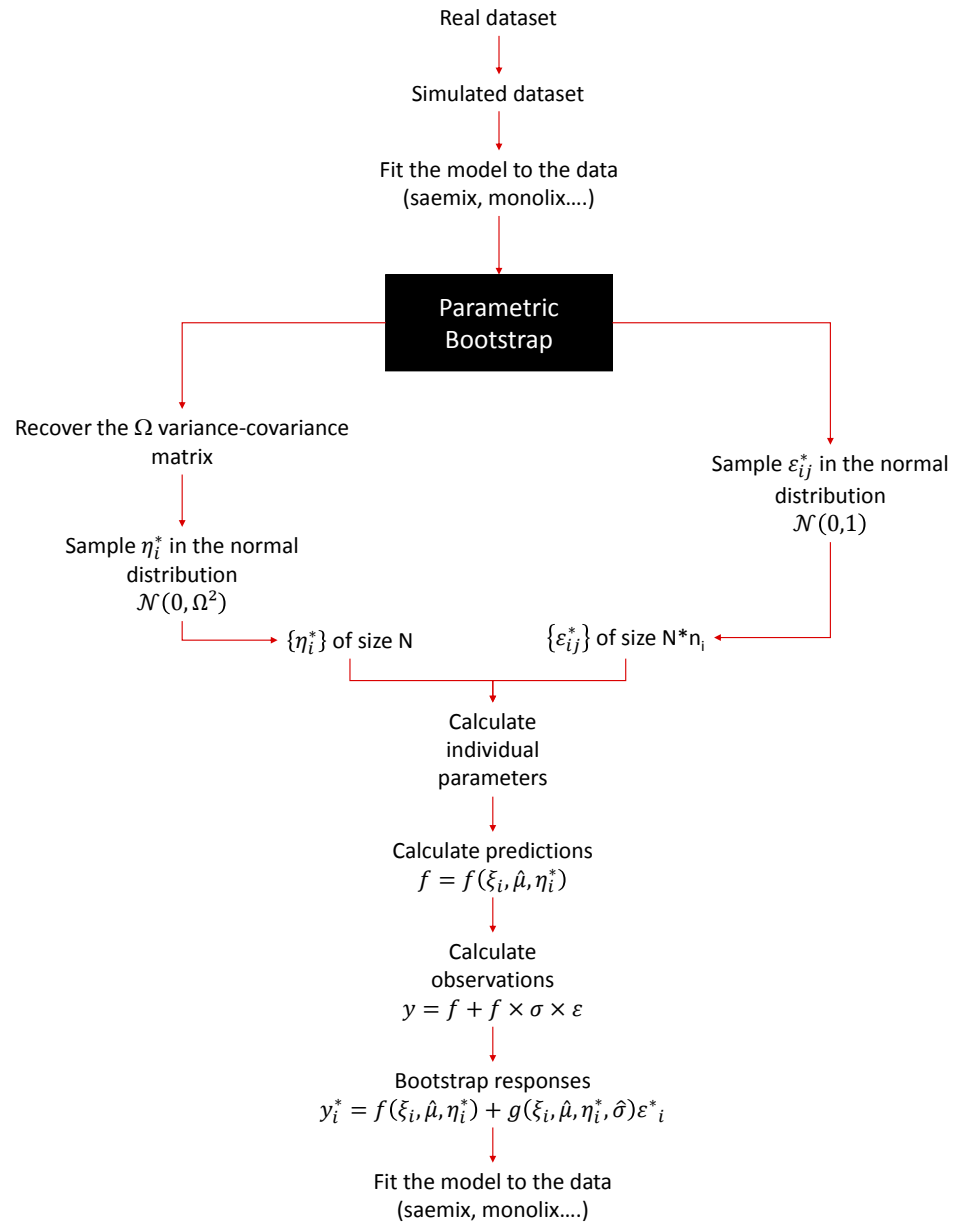


Figure 6: Parametric bootstrap.

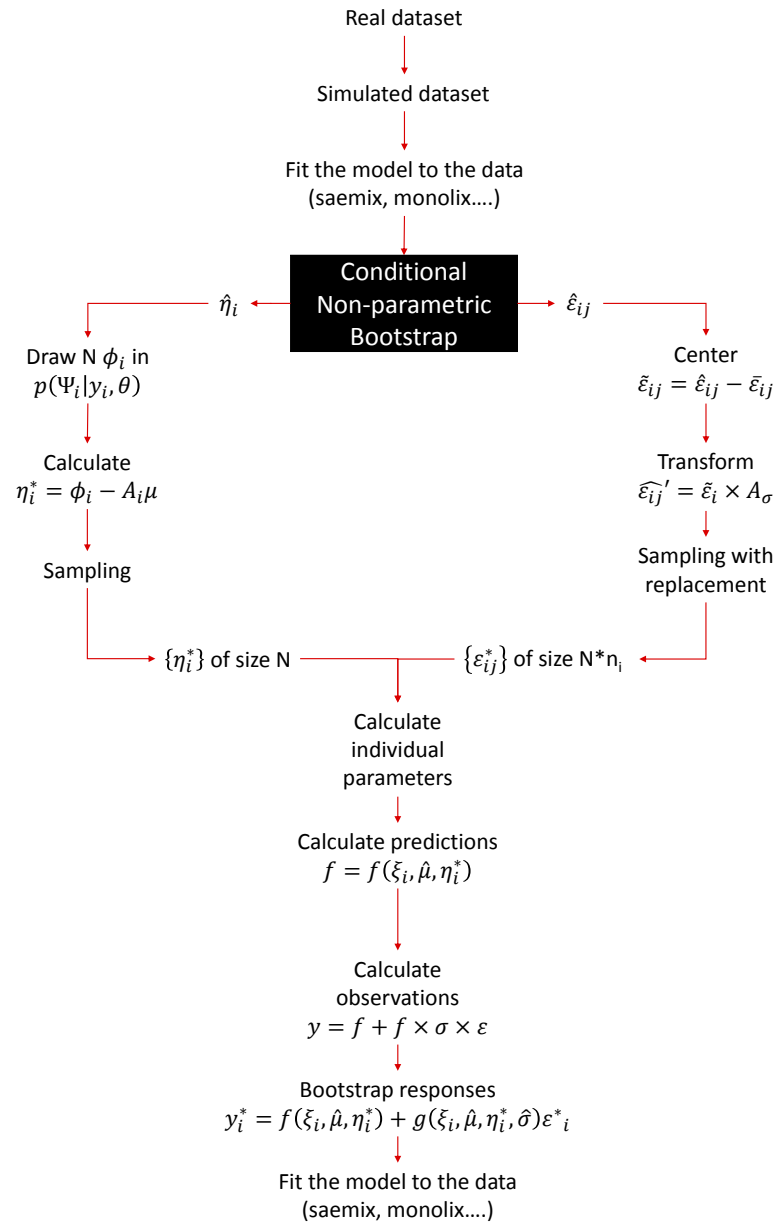


Figure 7: Conditional non-parametric bootstrap.

Appendix - Random effects distribution

Conditional non-parametric bootstrap has slightly more bias than standard non-parametric bootstrap. We looked at the distribution of the random effects on one dataset. Figure 8 shows, for one simulated dataset, the distribution of the raw random effects (top), the samples from the conditional distribution (middle) and the corrected random effects (bottom). The non-parametric bootstrap uses the corrected random effects (bottom plot) while the conditional non-parametric bootstrap samples from the conditional samples (middle plot).

The distribution of the conditional samples has some multimodal components, but the scope of the distributions seem to be similar.

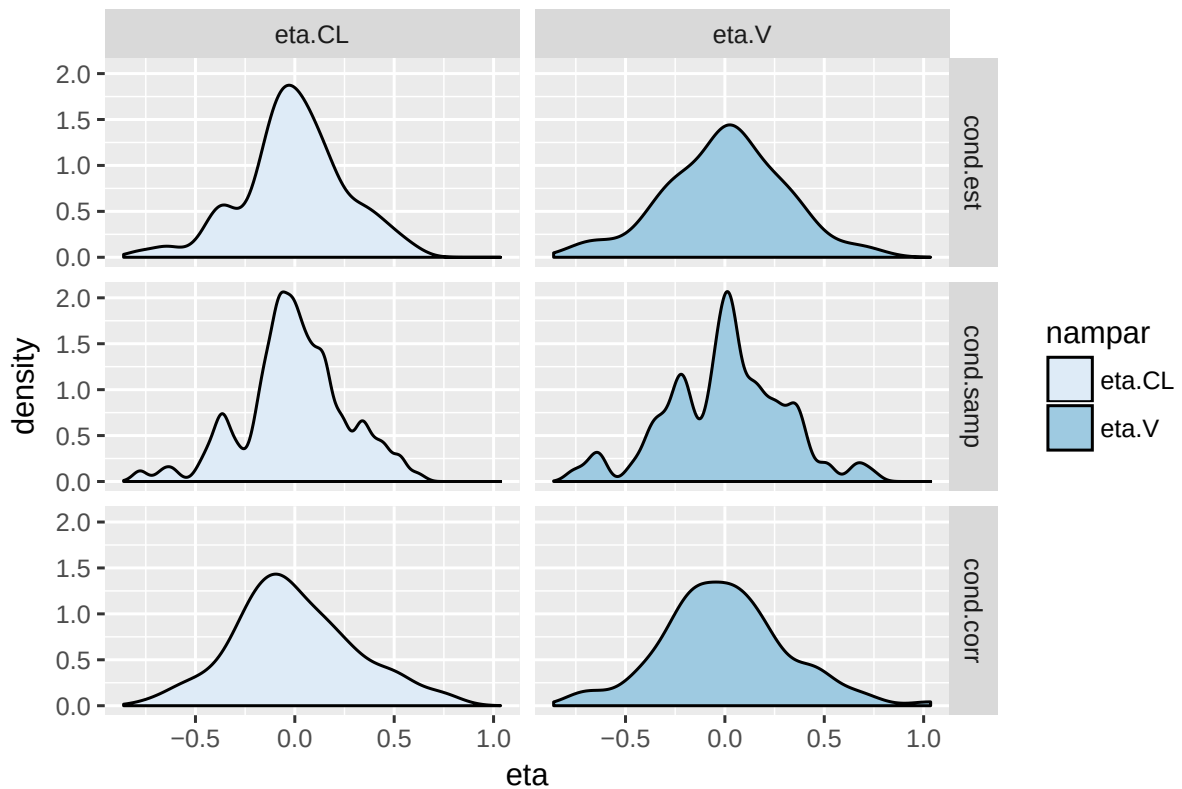


Figure 8: Comparing distributions of conditional estimates, sampled η from the conditional distribution, and corrected conditional estimates.

Appendix - Alternative SS design

SS design

We used PFIM to optimise the sampling times for the SS design, using a combination of Simplex and with the Fedorov-Wynn algorithm. This led to a design with no early time samples, and sampling times grouped by two: at 3.5, 4, 14, 15, 23, 24 h.

Parameter estimation

Table 9 shows the estimation errors obtained using the bootstraps, compared with the asymptotic method. For the bootstraps, `saemix` was used in the estimation, but we also compared the results of the parameter estimates from the 100 simulated datasets to those obtained using `MlxConnectors`. With the parametric and non-parametric bootstraps, many bootstrap distributions were skewed by a few aberrant runs yielding extremely high values of k_a , so the computations in the table are reported excluding all runs with $k_a > 10$.

Method	SE.ka	SE.V	SE.CL	SE.OmegaV	SE.OmegaCL	SE.sigmab
Case	-35.08	43.55	6.52	-73.90	4.99	11.61
NP	-0.44	90.89	6.65	-67.52	3.74	11.34
NPc	-0.53	91.31	6.68	-68.84	1.49	11.22
Par	-0.38	91.39	6.66	-69.66	3.99	11.61
Asymptotic	-35.31	42.90	6.47	-78.99	5.62	11.80
MlxConnector	-49.59	1.99	0.23	16.79	-27.31	10.00

Table 9: Relative bias on parameters for the 100 simulated datasets (%)

For this scenario, empirical SEs were respectively 39, 70, 4% for the three fixed effects, 20 and 17% for the variances, and 11% for the residual error, therefore much higher than expected for k_a and V. Indeed in this optimised design SEs were predicted to be similar to these used for the SS design in section 3.2.

Appendix - Bootstrap distributions

The next figures show the distribution of the SE obtained by each bootstrap method, for each parameter, in the single dose scenario. For each parameter the empirical SE is given as a red vertical line. These graphs confirm that the bootstrap distributions contain the empirical SE, except for the distribution of σ for the non-parametric bootstrap where the SE tends to be underestimated by all bootstraps but particularly by the conditional non-parametric bootstrap.

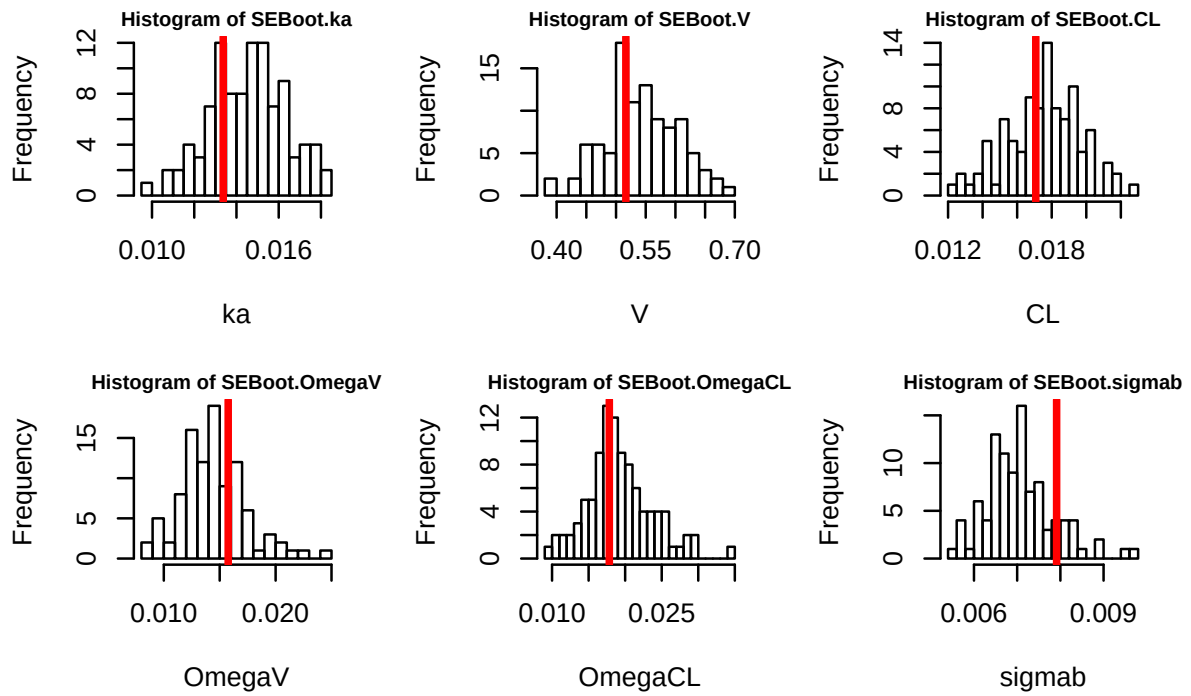


Figure 9: Case bootstrap: distributions of SE compared to the empirical SE (in red)

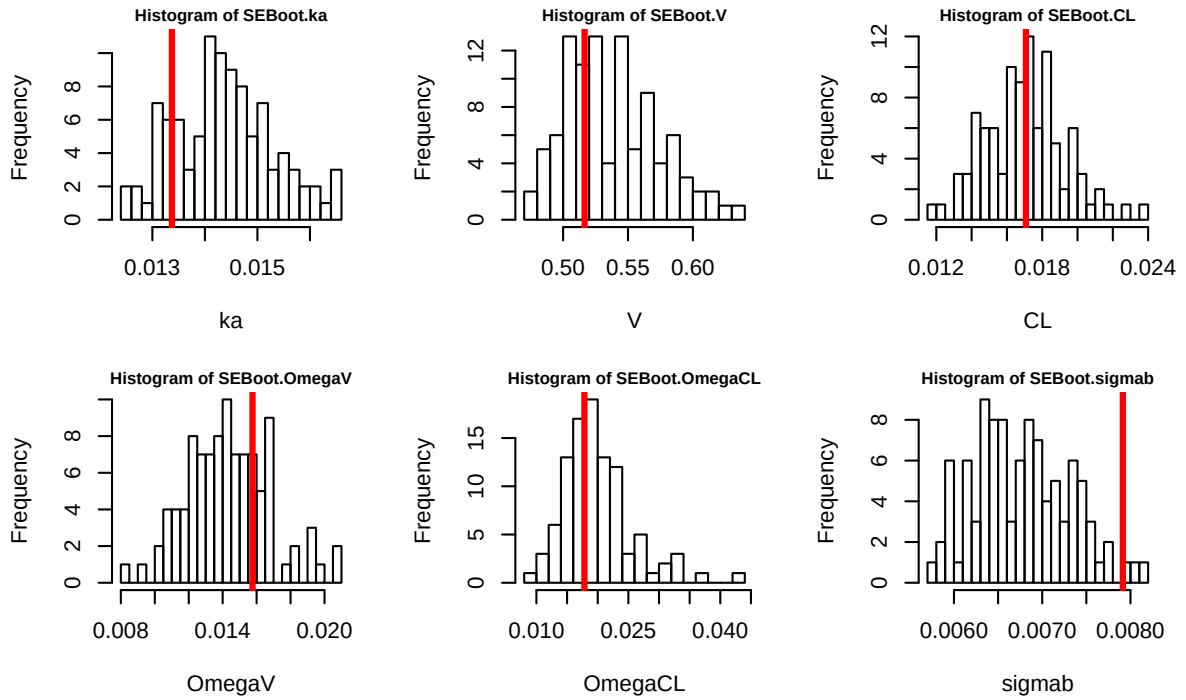


Figure 10: Non-parametric bootstrap: distributions of SE compared to the empirical SE (in red)

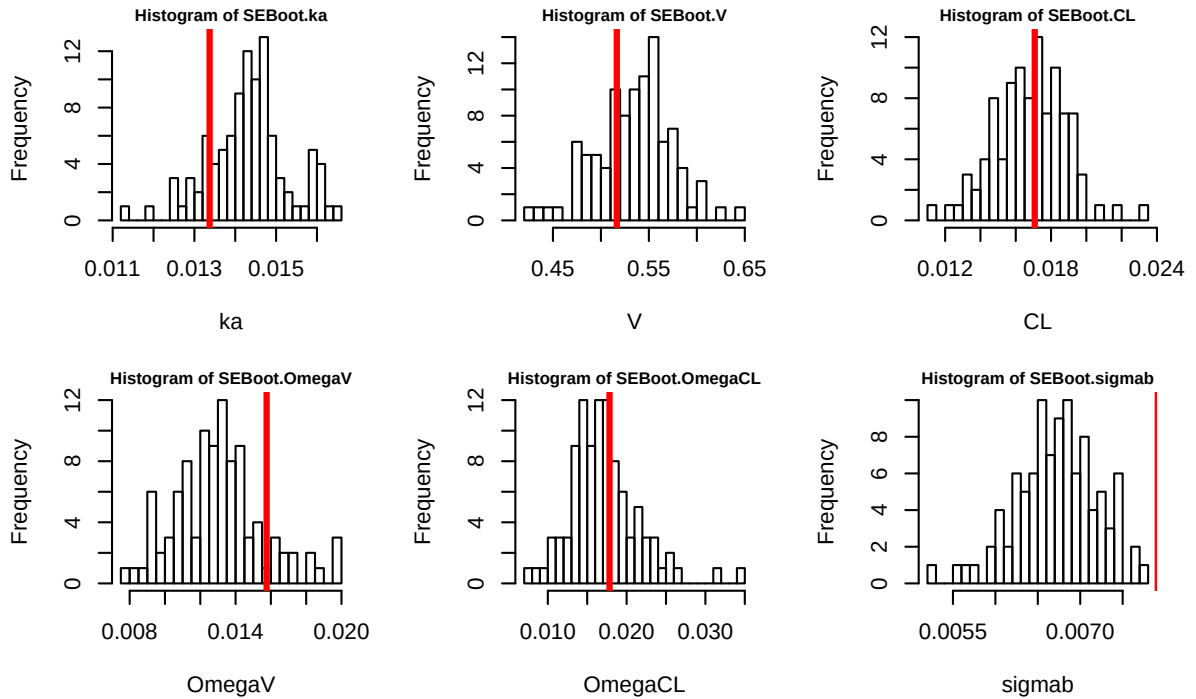


Figure 11: Conditional non-parametric bootstrap: distributions of SE compared to the empirical SE (in red), $cex.main=0.8$

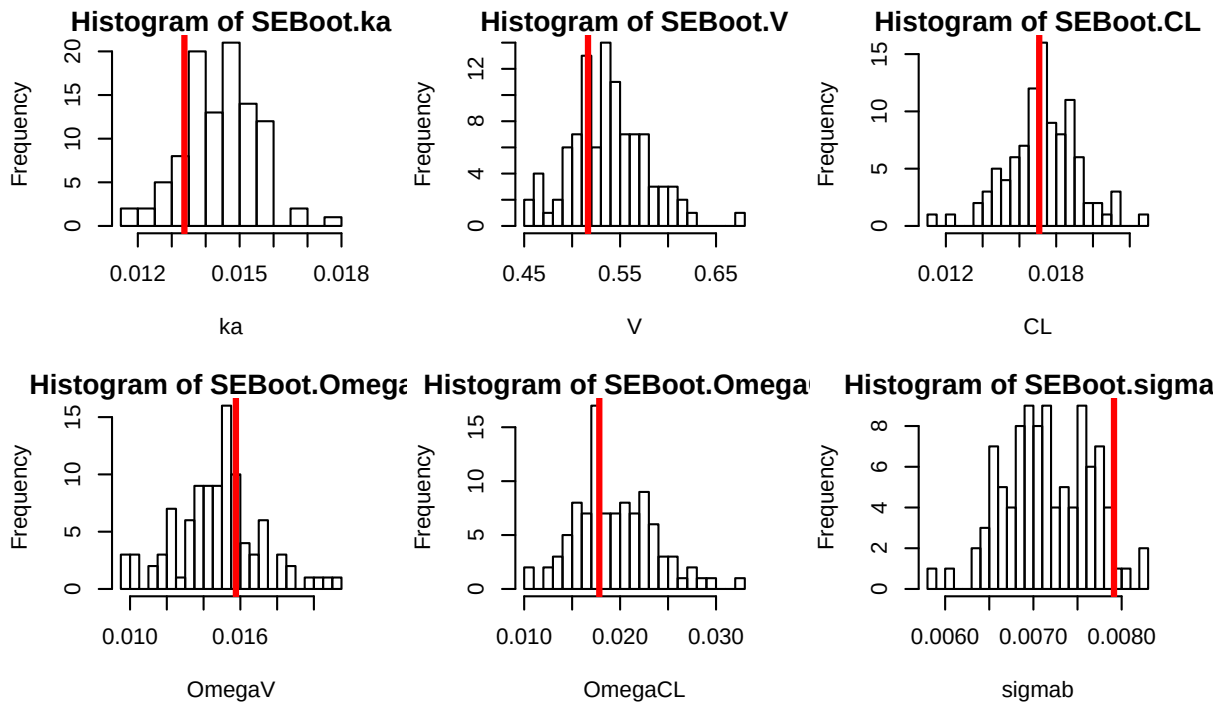


Figure 12: Parametric bootstrap: distributions of SE compared to the empirical SE (in red)

**Détermination de
recommandations posologiques à
partir de données adultes :
Extrapolation d'un modèle adulte
par allométrie et maturation**

Vigabatrin

1. Etat de l'art

Indications et posologies – La principale indication du vigabatrin (VGB) est le syndrome de West (spasmes infantiles) pour lequel cet antiépileptique est indiqué en monothérapie à des doses de 100 – 150 mg/kg/jour (European Medicines Agency, 2002). Le syndrome de West est un syndrome épileptique du nourrisson, rare et sévère en particulier sur le plan du développement intellectuel. L'âge de début des crises est majoritairement inférieur à 2 ans (Wilmshurst et al., 2017).

Le vigabatrin est aussi indiqué, en association et en dernière intention (du fait de sa toxicité rétinienne alors qu'il existe de nombreux traitements alternatifs), dans le traitement des épilepsies focales résistantes (rFOS), avec ou sans généralisation secondaire (European Medicines Agency, 2002). Contrairement aux spasmes infantiles, ce type d'épilepsie peut toucher toutes les tranches d'âges. Il s'agit de crises épileptiques focales résistantes à plusieurs médicaments antiépileptiques préalables et nécessitant une polythérapie (Treiman, 2010). Ainsi, pour ce type d'épilepsie, le VGB est indiqué pour les enfants et les adultes. Les recommandations posologiques adultes sont basées sur les données d'efficacité des différents essais cliniques conduits (Ben-Menachem and Sander, 2011) : 2 – 3 g/jour. Concernant les enfants, les essais cliniques randomisés contrôlés ont été interrompus quand la toxicité rétinienne a été découverte, à la fin des années 1990. De ce fait, les indications européennes et américaines diffèrent entre elles. L'actuel résumé des caractéristiques du produit (RCP) européen recommande différentes doses selon le poids corporel (Tableau 17), qui correspondent à une gamme de 30 à 100 mg/kg/jour pour des enfants de 10 à 50 kg (European Medicines Agency, 2002). Aux Etats-Unis, le vigabatrin est autorisé à partir de 10 ans pour cette indication, il n'est donc pas précisé de dose avant 10 ans. Pour des enfants de 10 à 16

ans, avec des poids corporels compris entre 25 et 60 kg, il est recommandé une dose initiale de 250 mg deux fois par jour (BID) (20 à 8 mg/kg/jour), et une dose de maintenance de 1000 mg BID (80 à 33 mg/kg/jour). Pour les enfants de plus de 16 ans et 60 kg, la dose de maintenance recommandée peut être augmentée à 3000 mg/jour (Food and Drug Administration, 2015).

Tableau 17. Recommandations posologiques européennes pour le vigabatrin dans les épilepsies focales résistantes

Source : European Medicines Agency (2002)

Poids corporel	Posologie
10 – 15 kg	0.5 – 1 g/j
15 – 30 kg	1 – 1.5 g/j
30 – 50 kg	1.5 – 3 g/j
> 50 kg	2 – 3 g/j

Mécanisme d'action – Le VGB est une molécule chirale, administrée sous forme racémique mais dont seul l'énantiomère S est actif (Meldrum and Murugaiah, 1983). Son mécanisme d'action est entièrement ciblé sur le GABA : c'est un inhibiteur irréversible de la GABA transaminase (GABA-T). Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Quand il est libéré dans la synapse, il se lie à un de ces récepteurs spécifiques (Tableau 18) et entraîne une hyperpolarisation de la cellule et une conséquente diminution des potentiels d'action.

Tableau 18. Récepteurs du GABA et leur mode d'action

Récepteur	Type de récepteur	Action
GABA_A	Ionotrope (canaux ioniques)	Influx d'ions chlorure (Cl ⁻) dans la cellule
GABA_B	Métabotrope (récepteur couplé à la protéine G)	Augmentation de la conductance d'ions potassium (K ⁺)
GABA_C	Ionotrope (canaux ioniques) – spécifique de la rétine	Influx d'ions chlorure (Cl ⁻) dans la cellule

Le GABA libéré dans la fente synaptique peut aussi diffuser hors de la synapse ou être recapté par les cellules gliales ou les neurones GABAergiques. Une fois recapté, le GABA est recyclé en succinate, qui est utilisé dans le cycle de Krebs pour former de l'ATP, par l'intermédiaire des enzymes mitochondriales GABA-T (Ben-Menachem, 2011).

En inhibant le GABA-T (Figure 15), le VGB augmente les concentrations synaptiques de GABA et potentialise son action inhibitrice au niveau central.

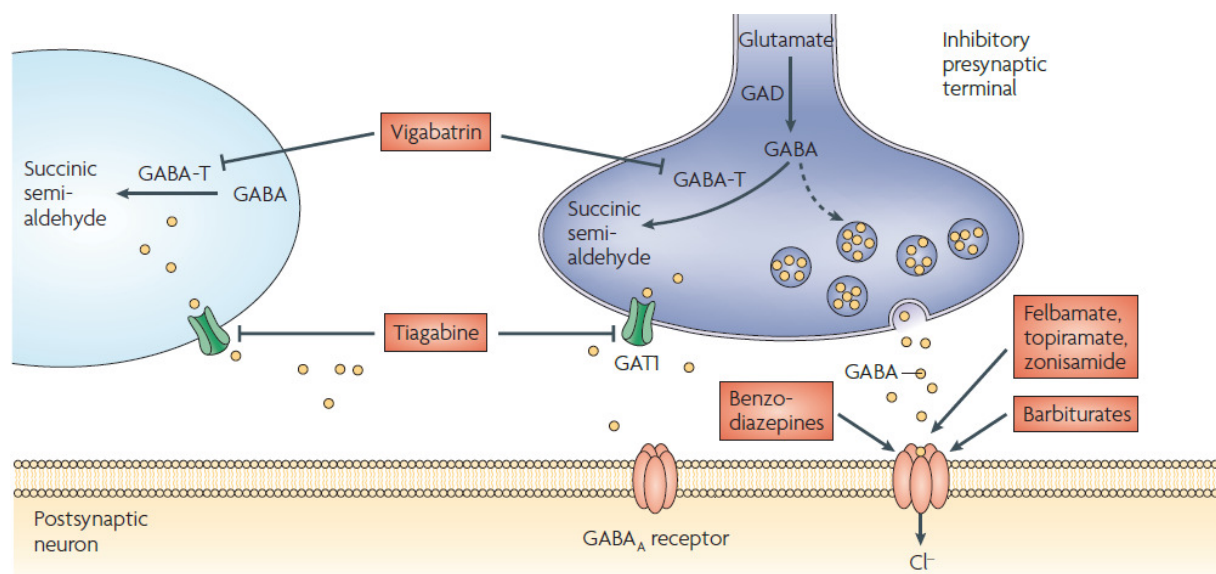


Figure 15. Mécanisme d'action du vigabatrin

Le vigabatrin inhibe de façon irréversible la GABA-transaminase et réduit ainsi le métabolisme du GABA au niveau des terminaisons synaptiques et des cellules gliales. Source : Bialer and White (2010)

D'autres actions ont aussi été associées au vigabatrin comme l'inhibition de la recapture gliale du GABA (Leach et al., 1996), la stimulation de la libération de GABA (Ben-Menachem, 2011) et la réduction de la transmission glutaminergique (Yang and Shen, 2009).

Pharmacocinétique : Une fois administré oralement, le VGB est rapidement absorbé ($T_{\max} \approx 0.7 - 2\text{h}$ (Saletu et al., 1986)) avec une biodisponibilité d'au moins 60 à 80% (Ben-Menachem, 1999). L'absorption n'est pas influencée par la nourriture et ne dépend pas de la dose ou de la durée du traitement (Hoke et al., 1993a).

Etant une molécule hydrophile qui ne se lie pas aux protéines plasmatiques, le vigabatrin est très largement distribué avec un Vd aux alentours de 0.8 L/kg, une valeur proche du volume d'eau corporelle (0.6 L/kg) (Ben-Menachem, 1999; Mumford, 1988). Le VGB traverse mal la barrière hémato-encéphalique : environ 10% seulement de la concentration plasmatique est retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (Ben-Menachem, 1989). La concentration dans le LCR atteint son pic plus tard que dans la circulation sanguine, environ 6h après la dose (Ben-Menachem, 1989).

Le VGB n'est pas, ou très peu, métabolisé. Son élimination se fait par voie rénale. En effet, 59 – 75% et 82% de la dose est retrouvée sous forme inchangée dans les urines 24h et 72h après l'administration, respectivement (Durham et al., 1993; Saletu et al., 1986). Haegele et al. (1988) ont investigué l'impact de la fonction rénale dans la CL du VGB chez des volontaires sains et chez des personnes âgées avec et sans insuffisance rénale. Une diminution de la clairance de la créatinine, et donc de la GFR, est accompagnée par une diminution de la clairance rénale du VGB. Ainsi, on note l'importance de la filtration glomérulaire dans l'élimination rénale de cet antiépileptique. Cependant, la clairance rénale du VGB est inférieure à celle de la créatinine : des valeurs de 1.27 ± 0.31 ml/min/kg et 1.54 ± 0.13 ml/min/kg ont été reportées pour les deux, respectivement, chez le volontaire sain (Haegele et al., 1988). Une clairance rénale inférieure à la clairance de la créatinine témoigne de l'existence d'une réabsorption tubulaire (associée, éventuellement, à de la sécrétion) (Tozer and Rowland, 2016). Cependant à ce jour, il n'existe pas d'étude évaluant l'impact des différentes voies d'élimination rénale du VGB (Nøhr et al., 2014).

L'élimination du VGB n'est pas influencée par la dose et suit une cinétique linéaire, avec une décroissance biexponentielle (Hoke et al., 1993b; Rey et al., 1992). Sa demi-vie d'élimination est de 5 à 7 h (Rey et al., 1992).

Malgré la stéréosélectivité de la PK du vigabatrin, peu d'études ont différencié les deux énantiomères. La C_{max} et l'AUC du vigabatrin-S(+) (VGB-S) sont inférieures à celles du vigabatrin-R(-) (VGB-R) que ce soit chez l'adulte (Figure 16) (Haegle and Schechter, 1986), chez l'enfant (Rey et al., 1990) ou chez le nouveau-né (Vauzelle-Kervroëdan et al., 1996). Il semblerait aussi que le VGB-S soit plus largement distribué que le VGB-R, leurs V_d respectifs étant de 1.23 L/kg et 0.86 L/kg (Rey et al., 1992). Cependant, les concentrations des deux énantiomères sont similaires 24h après l'administration du racémique, ainsi que leur demi-vie (8.1 ± 3.0 h pour le R(-) et 7.5 ± 2.2 h pour le S(+)). Après administration de l'énantiomère S(+) seul, le VGB-R n'est pas détecté, il n'y a donc pas de conversion chirale. De plus, les paramètres PK du VGB-S administré seul ou sous forme racémique sont similaires. On peut donc en conclure que le VGB-R n'influence pas la cinétique du VGB-S (Haegle and Schechter, 1986).

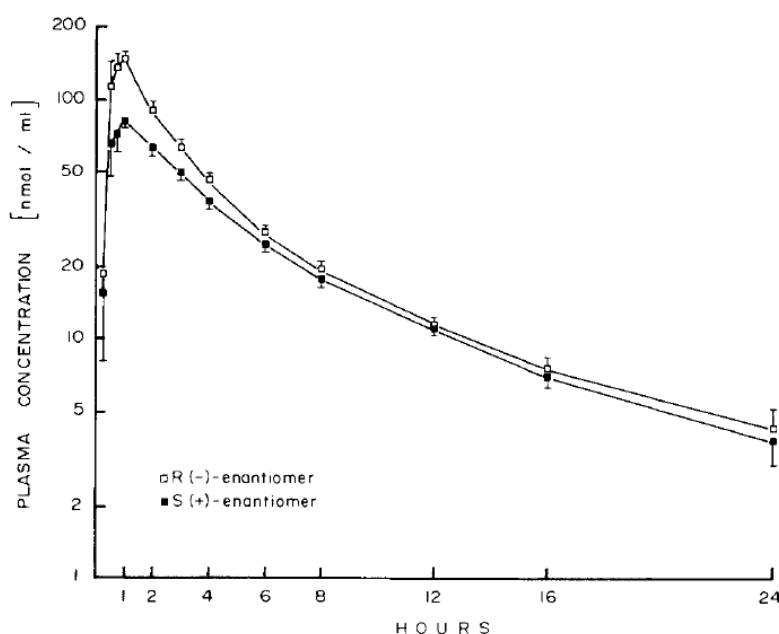


Figure 16. Profils pharmacocinétiques des énantiomères S(+) et R(-) après une administration de 1.5g du racémique

Source : Haegle and Schechter (1986)

Particularités de la population pédiatrique : Deux études différenciant la PK des énantiomères ont été publiées dans la population pédiatrique : une chez le nourrisson et l'enfant (5 mois à 14 ans) (Rey et al., 1990) et une chez le nouveau-né (15 à 26 jours) (Vauzelle-Kervroëdan et al., 1996). Les résultats sont répertoriés dans le Tableau 19. Comme dit plus haut, des résultats identiques à l'adulte ont été obtenus : un $C_{\max}$ et une AUC plus élevée pour l'énantiomère R. Quant à la demi-vie, elles sont identiques pour les deux énantiomères dans toutes les tranches d'âge sauf le nourrisson, chez qui la $T_{1/2}$ du VGB-R est inférieure de moitié à la $T_{1/2}$ du VGB-S (2.87 vs 5.65 h). On note aussi que la demi-vie des nouveau-nés est similaire à celle des adultes, et qu'elle se réduit pendant l'enfance, ce qui indique un profil de maturation de la clairance du VGB en « cloche ».

Tableau 19. Résultats des études pharmacocinétiques des énantiomères du vigabatrin

	Nouveau-nés		Nourrisson		Enfants		Adultes	
Age	15 – 26 jours		5 – 22 mois		5 – 14 ans		22 – 33 ans	
N	6		6		6		6	
Dose	39.7 ± 2.35 mg/kg		50 mg/kg		50 mg/kg		1.5 g	
Référence	Vauzelle-Kervroëdan et al., 1996		Rey et al., 1990		Rey et al., 1990		Haeghele and Schechter, 1986	
	R(-)	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)	S(+)
C_{max} (mg/L)	34.1 ± 9.5	14 ± 4.3	20.6 ± 5.7	13.6 ± 4.4	34.7 ± 12.1	19.4 ± 6.9	21.8 ± 3.7	11.9 ± 1.7
AUC (mg.h/L)	230.7 ± 87.6	142.6 ± 44	104 ± 26.1	90.7 ± 31.3	123 ± 26.1	98.3 ± 23.5	84.3 ± 11.6	64.8 ± 7.5
T_{1/2} (h)	7.5 ± 3.7	7.5 ± 2.1	2.87 ± 1.03	5.65 ± 1.52	5.68 ± 1.93	5.47 ± 1.93	8.1 ± 3	7.5 ± 2.2

2. Résumé

La découverte de la toxicité rétinienne comme effet secondaire irréversible du VGB a entravé la conduite d'essais cliniques chez l'enfant atteint de rFOS. Seules des études observationnelles sont publiées pour cette indication. Les recommandations européennes sont basées sur les conclusions de la première étude menée dans la population pédiatrique (Dulac et al., 1991) : les doses efficaces chez l'enfant sont légèrement plus élevées que les doses adultes (exprimées par kg) et se situent entre 40 et 80 mg/kg/jour. Le RCP propose néanmoins un intervalle de doses, par tranche d'âge, plus important que celui recommandé par Dulac et al (1991) : entre 30 et 100 mg/kg/jour (European Medicines Agency, 2002). Quant aux recommandations américaines, elles indiquent une dose de maintenance unique de 2 g/jour pour des enfants de 10 à 16 ans, ce qui correspond à des doses normalisées qui diminuent de 80 à 33 mg/kg/jour avec l'âge (Food and Drug Administration, 2015).

L'objectif de ce travail était donc d'évaluer ces différentes recommandations posologiques et de déterminer quelles seraient les doses idéales à administrer chez l'enfant pour traiter les rFOS. Pour ce faire, nous avons considéré que la relation exposition/efficacité de l'adulte pouvait être appliquée à l'enfant. De plus, la toxicité du VGB étant associée à sa dose cumulée, nous avons considéré la dose idéale comme étant la dose minimale efficace.

Face au manque de données PK de cette molécule en pédiatrie, cette étude a été menée par extrapolation d'un modèle adulte à la population pédiatrique.

Les concentrations plasmatiques et données démographiques ont été obtenues d'un travail réalisé chez 6 volontaires sains (Haeghele and Schechter, 1986). Chaque sujet a procuré deux profils PK du VGB-S correspondant à l'administration orale de 1500 mg de VGB racémique et de 750 mg de VGB-S seul (Figure 17).

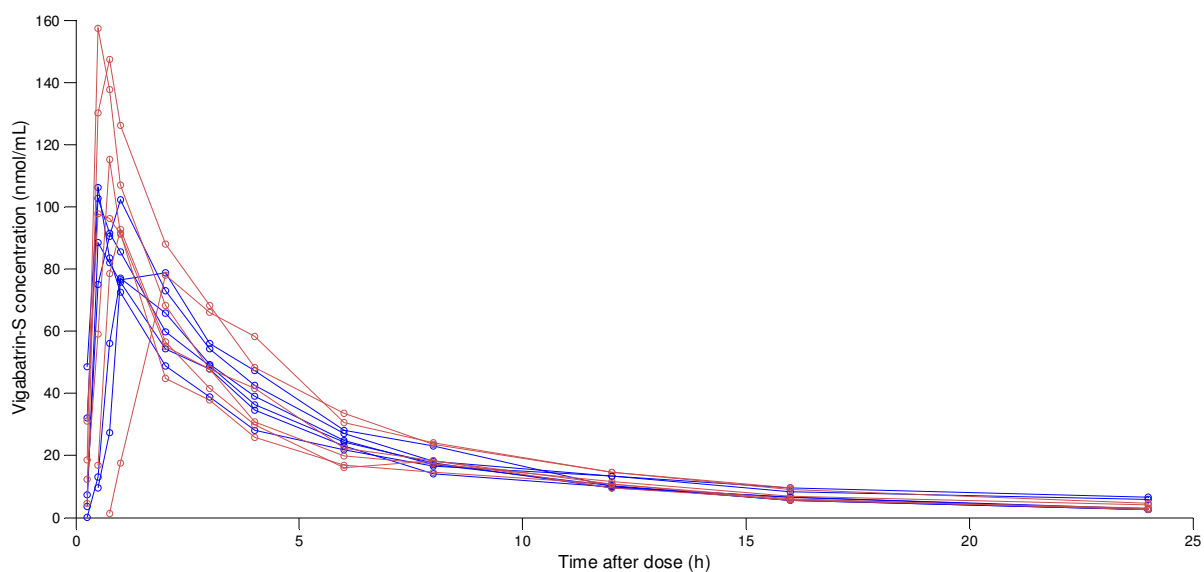


Figure 17. Profil pharmacocinétique du vigabatrin-S chez 6 volontaires sains après administration de 1500 mg de vigabatrin racémique (bleu) et 750 mg de vigabatrin-S (rouge)

Ces données ont permis le développement d'un modèle adulte du VBG-S : un modèle bicompartimental avec un temps de latence, une absorption d'ordre 0 et une élimination d'ordre 1. A partir de ce modèle, des simulations de Monte Carlo ont été réalisées pour les doses recommandées de 2 et 3 g/jour afin de déterminer les valeurs d'AUC associées à des doses efficaces chez l'adulte. Cette zone d'AUC cible comportait toutes les AUC comprises entre le 2.5^{ème} percentile de la dose la plus faible (2 g/jour) et le 97.5^{ème} percentile de la dose la plus forte (3 g/jour), ce qui correspondait à des valeurs comprises entre 36.5 et 77.9 mg.h/L. Cette zone d'AUC cible a été appliquée à l'enfant pour la suite du travail.

Ensuite, le modèle adulte a été extrapolé à l'enfant en prenant en compte les relations allométriques théoriques entre les paramètres PK et la dimension corporelle, ainsi que la maturation de la filtration glomérulaire. Dans un premier temps, la fonction allométrique a été ajoutée aux paramètres de clairance et volume avec des coefficients de 0.75 et 1, respectivement. Puis la fonction de maturation de la GFR a été ajoutée selon le modèle de Hayton (2002) ou selon le modèle de Rhodin et al. (2009).

Afin d'évaluer les différents modèles testés, une comparaison a été effectuée entre des données pédiatriques obtenues auprès de 28 enfants épileptiques, âgés de 5 mois à 5 ans, et les prédictions obtenues par les modèles. De ces enfants, 13 ont fourni 4 à 6 prélèvements tandis que 15 n'en ont fourni qu'un seul. Le modèle avec l'équation de Rhodin et al a prédit de façon moins biaisée et plus précise les observations pédiatriques (Figure 18).

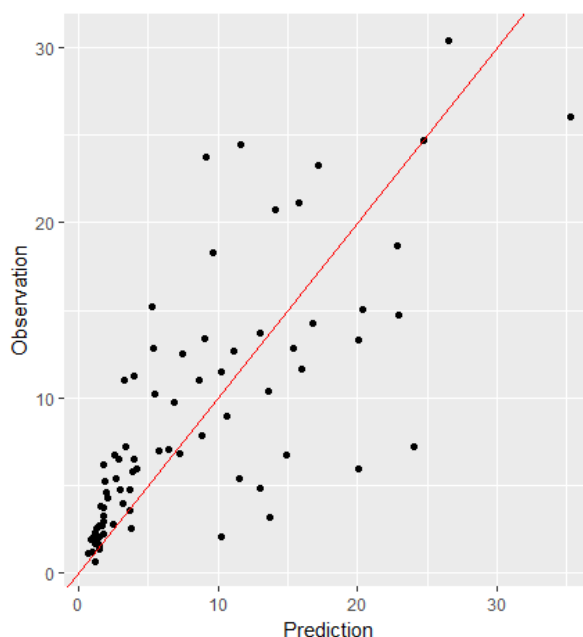


Figure 18. Comparaison des prédictions obtenues avec le modèle de Rhodin et les observations pédiatriques

A partir de ce modèle, des simulations de Monte Carlo ont été réalisées pour déterminer les doses permettant d'obtenir un maximum de probabilité d'avoir des AUC dans la zone cible. Les paramètres de simulations étaient :

- Doses comprises entre 10 et 100 mg/kg/jour
- Traitement à l'état d'équilibre, c'est-à-dire débuté depuis au moins 6 demi-vie d'élimination
- Âges étudiés : 6 mois, 9 mois, 1 an, 2 ans, 5 ans, 10 ans, 15 ans, 18 ans
- Les poids correspondant ont été déterminés à partir du modèle de Sumpter et Holford (2011), qui prédit le poids corporel en fonction de l'âge gestationnel (Figure 19)

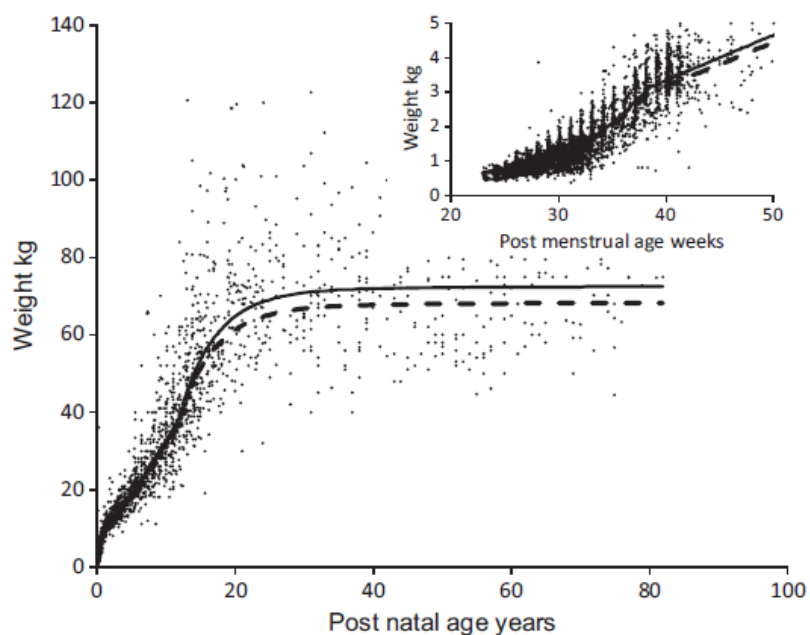


Figure 19. Evolution du poids en fonction de l'âge

Source : Sumpter et Holford (2011)

Les résultats des simulations ont permis de mettre en évidence que des doses de 40 à 50 mg/kg/jour permettent d'obtenir des AUC similaires à celles observées chez adulte traité avec des doses efficaces. Ces résultats sont en accord avec les recommandations de Dulac et al. (1991) et contredisent les recommandations américaines. Si la relation exposition/effet est identique entre l'adulte et l'enfant, alors ces résultats supportent également l'inutilité d'utiliser de fortes doses (Bernardina et al., 1995; Dulac et al., 1991; Herranz et al., 1991; Livingston et al., 1989; Luna et al., 1989; Uldall et al., 1991).

Ce travail a rencontré trois principales limitations :

- 1) le manque d'informations concernant les voies réelles impliquées dans l'excrétion rénale du VGB – en effet, seule la maturation de la GFR a été prise en compte dans ce modèle. Si, effectivement, la filtration glomérulaire est en grande partie impliquée dans la clairance rénale du VGB, cette dernière est tout de même plus faible que la clairance de la créatine (Haegele et al., 1988), et on peut donc en déduire que la

réabsorption tubulaire intervient également. On sait cependant que les molécules hydrophiles, telles que VGB (Shannon et al., 2014), sont faiblement réabsorbées et facilement excrétées dans l'urine (Mutschler and Derendorf, 1995). La légère différence qu'il existe entre la clairance rénale du VGB-S et la clairance de la créatinine (environ 17%) n'est donc probablement due qu'à la réabsorption. Contrairement à la filtration glomérulaire et à la sécrétion active, il n'existe pas de modèle de maturation développé pour la réabsorption tubulaire. Il semblerait cependant que la maturité de cette voie est atteinte entre les âges de 1 et 3 ans (Hua et al., 1997) ;

- 2) la capacité prédictive du modèle n'a pas été évaluée chez les enfants de plus de 5 ans – à partir de cet âge, les différents processus de maturation sont en général achevés et les fonctions de maturation tendent vers 1 (Figure 20). Il a été démontré qu'à partir de 5 ans, l'allométrie théorique suffit à décrire correctement les clairances des médicaments éliminés par filtration glomérulaire (Calvier et al., 2017). On peut donc conclure que le modèle décrit correctement la PK des enfants de plus de 5 ans ;

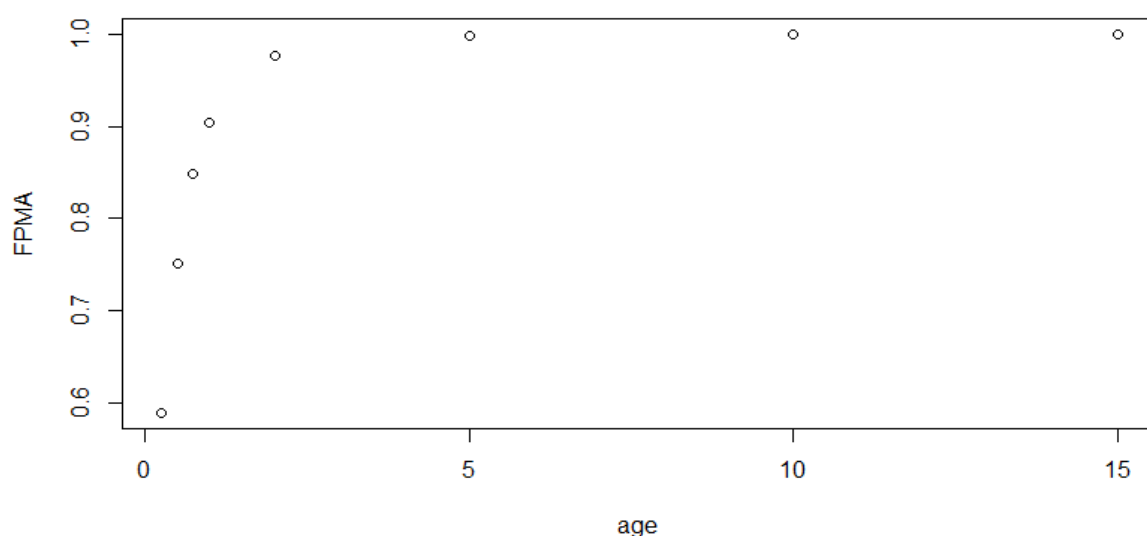


Figure 20. Fonction de maturation (FPMA) en fonction de l'âge

- 3) la base de données adultes étaient constituées de peu de sujets – il existe malheureusement très peu d'information concernant les énantiomères du VGB tant chez l'adulte que chez l'enfant

Pendant la conduite de ce travail, plusieurs hypothèses ont donc été émises :

- les paramètres moyens de population obtenus à partir des 6 volontaires sains décrivent de manière appropriée la population adulte ;
- la relation PKPD du vigabatrin dans les épilepsies focales est identique entre l'adulte et l'enfant ;
- l'élimination rénale du VGB est majoritairement due à la filtration glomérulaire ;
- le type de crise d'affecte pas la PK du VGB.

3.Article

Stiripentol

1. Etat de l'art

Indication et posologie : Le stiripentol (STP) est indiqué pour le traitement du syndrome de Dravet, en combinaison avec le clobazam et l'acide valproïque, à la dose de 50 mg/kg/jour (European Medicines Agency, 2014). Le syndrome de Dravet, ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, est une forme rare d'épilepsie, d'origine génétique, qui débute pendant la première année de vie, par des crises cloniques ou tonico-cloniques généralisées, fébriles et non fébriles, souvent prolongées, chez des bébés au développement normal. A partir de la deuxième année de vie, d'autres types de crises peuvent apparaître (myoclonies, absences, crises focales) et le développement cognitif se ralentit, avec un retard de langage, des difficultés de coordination motrice, des troubles de l'attention et une hyperactivité. Ce syndrome répond mal au traitement : beaucoup de molécules n'ont pas d'effet, tandis que d'autres peuvent l'aggraver (lamotrigine, vigabatrin...) (Guerrini, 2006; Plosker, 2012).

Mécanisme d'action : L'effet du stiripentol résulte de son action pharmacodynamique et de ses interactions pharmacocinétiques avec d'autres molécules (Nabbout and Chiron, 2012). Le STP augmente la transmission GABAergique (Quilichini et al., 2006) via l'activation des récepteurs GABA_A, principalement par le biais de la sous-unité alpha3 (Fisher, 2009). Cette activation est indépendante de celle du clobazam : les deux molécules agissent synergiquement sur le plan pharmacodynamique (Fisher, 2011). Il semblerait que le STP exerce aussi une action inhibitrice de la GABA-T et de la recapture du GABA (Poisson et al., 1984).

L'action du STP passe aussi par ces capacités à inhiber le métabolisme des autres antiépileptiques, augmentant ainsi leurs concentrations. En effet, il a été démontré *in vitro* que le STP inhibe les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (Giraud et al., 2006; Tran et al.,

1997). Ainsi, il augmente les concentrations de clobazam d'un facteur 2 et celles du norclobazam (son métabolite actif) 5 – 7 fois (Chiron et al., 2000; Kassaï et al., 2008). (Chiron et al., 2000; Kassaï et al., 2008). Cette interaction pharmacocinétique via l'inhibition du CYP2C19 est dépendante des polymorphismes de ce cytochrome, complète chez les patients homozygotes *1/*1, intermédiaire chez les hétérozygotes et inexistante chez les homozygotes *2/*2 ou *3/*3 (non rares dans les populations asiatiques) ; néanmoins cette interaction n'influence pas la réponse clinique au traitement par stiripentol + clobazam (Inoue et al., 2014, 2009; Kouga et al., 2015).

Pharmacocinétique : Le stiripentol est rapidement absorbé, avec un $T_{\max}$ d'environ 1.5 h, puis lentement distribué (Levy et al., 1983). Le STP est fortement lié aux protéines plasmatiques et largement métabolisé (Levy et al., 1983). Treize métabolites lui ont été associés provenant d'au moins cinq principales voies : glucuroconjugaison, oxydation, O-méthylation, hydroxylation et conversion de la chaîne alcool allylique en pentan-3-one (Moreland et al., 1986). L'élimination du STP est non-linéaire. En effet, un profil de Michaelis-Menten a été mis en évidence chez le volontaire sain (Levy et al., 1984a, 1983; Peigné et al., 2014) et chez le patient épileptique (Levy et al., 1984b; May et al., 2012). La clairance du STP diminue avec l'augmentation de la dose et entre l'initiation du traitement et l'atteinte de l'état d'équilibre (Levy et al., 1984b, 1984a, 1983), tandis que la demi-vie augmente avec la dose (Peigné et al., 2014). Les concentrations et l'AUC augmentent de façon plus importante (et donc non proportionnelle) avec la dose (Levy et al., 1984b, 1984a, 1983; Peigné et al., 2014). De plus, le pourcentage de la dose retrouvée inchangée dans les urines augmente avec le temps lors d'une administration chronique, passant de $0.04 \pm 0.03 \%$ à J1 à $0.11 \pm 0.06 \%$ à J8 (Levy et al., 1983). Les paramètres michaeliens ont donc pu être calculés pour la population adulte (Tableau 20), $V_{\max}$ étant la capacité maximale d'élimination

et K_m la constante de Michaelis Menten qui correspond à la concentration de médicament permettant d'atteindre la moitié du V_{max} .

Tableau 20. Paramètres Michaeliens déterminés chez l'adulte

V_{max}	K_m	Référence
49.3 ± 13.1 mg/jour/kg	1.35 ± 1.08 mg/L	Levy et al. (1984b)
2299 ± 490 mg/jour	2.20 ± 1.29 mg/L	Levy et al. (1984a)
123 ± 20 mg/h (2952 mg/jour)	2.10 ± 1.10 mg/L	Peigné et al. (2014)

Particularités de la population pédiatrique : Peu d'information relative à la pharmacocinétique chez l'enfant a été publiée. Les essais cliniques incluant des dosages dans leur protocole étaient majoritairement limités à un point de la cinétique (Tableau 21).

Tableau 21. Données pharmacocinétiques disponibles dans les essais d'efficacité en pédiatrie

Population	Données PK	Référence
10 patients	Dose = 57 (34–78) mg/kg/jour	Farwell et al. (1993)
6 – 16 ans	$C_{av_{ss}} = 12$ (4–22) mg/L	
212 patients	À 1 mois :	Perez et al. (1999)
1 mois – 20.8 ans	Dose = 62.5 mg/kg/jour	
	$C_{min} = 7 \pm 4.6$ mg/l	
	À 3 mois :	
	Dose = 76.6 mg/kg/jour	
	$C_{min} = 10.9 \pm 6.4$ mg/l	
21 patients	Dose = 49.3 (47.4 – 51.5) mg/kg/jour	Chiron et al. (2000)
3 – 16.7 ans	$C_{min} = 10.0$ (8.3 – 11.7) mg/L	
32 patients	Dose = 80.9 $\pm$ 14.9 mg/kg/jour	Chiron et al. (2006)

	$C_{\min} = 11.0 \pm 5.5 \text{ mg/L}$	
24 patients (1 – 24 ans)	Doses : • 50 mg/kg/jour pour <50 kg • 2500 mg/jour pour ≥ 50 kg $C_{\min} = 4 - 45 \text{ mg/L}$	Inoue, Ohtsuka, and STP-1 Study Group (2014)

$C_{av_{ss}}$ = concentration moyenne à l'équilibre, $C_{\min}$ = Concentration minimale ou résiduelle

May et al. (2012) ont mené une étude observationnelle chez l'enfant et l'adulte épileptique, basée sur les concentrations mesurées lors du suivi thérapeutique pharmacologique, afin d'évaluer l'influence de la dose, de l'âge, du sexe et des co-traitements sur les concentrations de STP. Ils ont pu vérifier la non-linéarité de l'élimination du STP par l'influence de la dose sur la clairance. De plus, ils ont pu vérifier l'influence de l'âge dans la cinétique du STP : les concentrations de STP étaient 57.5 % et 39.6 % plus élevées chez les enfants de moins de 6 ans et entre 6 et 12 ans que chez les enfants de plus de 12 ans. L'association au phénobarbital ou à la phénytoïne diminuait fortement les concentrations de STP (63.2 %) ; le sexe ne les modifiait pas (May et al., 2012).

Une modèle de population a été développé chez l'enfant (Peigné et al., 2018). Cependant, le fait que, pour chaque enfant, tous les prélèvements avaient été effectués à la même dose, ont empêchés la détermination des paramètres michaeliens chez l'enfant. La non-linéarité de la cinétique a donc été prise en compte avec l'ajout de la dose comme covariable sur la CL. L'influence du poids a aussi été prise en compte par une relation allométrique empirique. Ainsi, les auteurs ont pu mettre en évidence que la dose recommandée de 50 mg/kg/jour permettait l'obtention d'AUC différentes selon le poids corporel et donc l'âge : de 90 mg.h/L pour 10 kg à 281 mg.h/L pour 70 kg (Peigné et al., 2018).

2. Résumé

Généralement, l'absorption et l'élimination suivent une cinétique linéaire et donc indépendante de la dose. L'AUC et le $C_{\max}$ rapportés à la dose, le $T_{\max}$, la demi-vie, la clairance et le volume de distribution sont donc constants quelle que soit la dose administrée ou la concentration dans l'organisme. Cependant, certains processus pharmacocinétiques ont des capacités limitées et peuvent saturer, tels que le métabolisme ou la liaison protéique, comme dans le cas de l'acide valproïque. Les molécules affectées par cette saturation ont une cinétique non-linéaire ou dose-dépendante.

Lorsque la saturation survient au niveau du métabolisme enzymatique, l'élimination du composé se décrit par une cinétique de Michaelis-Menten. L'AUC n'évolue plus proportionnellement avec la dose car plus la dose administrée est importante, plus la clairance diminue.

La clairance intrinsèque (CL_{int}) se décrit de la façon suivante :

$$CL_{int} = \frac{V_{max}}{Km}$$

Où $V_{\max}$ représente la vitesse maximale du métabolisme à des concentrations très élevées de substrat et Km représente la concentration du substrat à $V_{\max}/2$. Km mesure l'affinité du substrat à l'enzyme. Lorsque la concentration libre est plus faible que la valeur de Km , la cinétique est linéaire et la clairance est équivalente à la CL_{int} :

$$Cl \propto \frac{V_{max}}{Km}$$

Lorsque la concentration s'approche de Km ou le dépasse, la cinétique devient non-linéaire.

Alors, la CL diminue avec l'augmentation de la concentration et devient :

$$Cl = \frac{V_{max}}{Km + C}$$

Ce type d'élimination peut poser des problèmes quand il s'agit d'ajustement de posologie.

Le stiripentol exhibe une cinétique non-linéaire dont les paramètres de Michaelis Menten ont été déterminés chez l'adulte (Levy et al., 1984b, 1984a; Peigné et al., 2014) mais pas chez l'enfant (Peigné et al., 2018). En effet, le modèle de population récemment développé dans cette population n'a pu tenir en compte cette linéarité que par l'ajout de la dose comme covariable sur la CL dans une relation allométrique. Cette approche comporte donc des limites : le modèle n'est pas mécanistique et ne peut pas être utilisé pour faire des prédictions avec des doses non incluses dans le protocole de l'étude.

Le but de ce travail était donc d'utiliser l'exemple du stiripentol pour évaluer la capacité de l'allométrie théorique à prédire des cinétiques pédiatriques à partir de données adultes dans un contexte de non-linéarité. En effet, les principes d'allométrie et maturation n'ont été à ce jour évaluées que pour des molécules à élimination linéaire (Allegaert et al., 2007; Anand et al., 2008; Anderson et al., 2017; Bouwmeester et al., 2004; Chalkiadis and Anderson, 2006; Mccune et al., 2014; Potts et al., 2008; van Dijkman et al., 2018).

Un modèle de population a été développé chez l'adulte à partir de données provenant de 36 volontaires sains : 12 ayant reçu des doses de 500, 1000 et 2000 mg (Peigné et al., 2014) et 24 ayant reçu une dose unique de 1000 mg. Les données ont été décrites avec un modèle bicompartimental avec absorption d'ordre zéro, temps de latence et élimination de Michaelis Menten.

L'allométrie théorique a donc été appliquée aux paramètres adultes du stiripentol avec les coefficients de 1 pour les volumes et 0.75 pour la clairance de distribution (Anderson and Holford, 2009). Ce coefficient de 0.75 a aussi été appliqué au V_{max} , faisant partie intégrante de l'équation de la clairance intrinsèque. L'allométrie n'a pas été appliqué au K_m car il n'y avait pas de pertinence biologique à ce que ce paramètre évolue avec l'âge. En raison de la multiplicité et de la méconnaissance de la maturation des voies d'élimination du STP, ainsi

que du manque de données PK dans la population pédiatrique, aucune fonction de maturation n'a pu être ajoutée au modèle extrapolé.

Le modèle extrapolé a ensuite été évalué en comparant les prédictions et les observations des 35 enfants inclus dans la base de données ayant servi à la conception du modèle pédiatrique de Peigné et al. (2018). Le modèle extrapolé a correctement prédit les données pédiatriques, mis à part une légère sous-estimation des concentrations résiduelles. En effet, comme il a été démontré dans les études d'extrapolation inter-espèce d'anticorps, la prédiction des faibles concentrations (très inférieures au K_m) n'est pas très fiable (Dong et al., 2011).

Des simulations de Monte Carlo ont été effectuées avec le modèle extrapolé afin de comparer les AUC et les C_{min} obtenues par Peigné et al. (2018). On note qu'on obtient des résultats similaires au modèle pédiatrique à partir de 30 – 40 kg, ce qui correspond à des âges compris entre 8 et 11 ans. Il semblerait donc que pour le stiripentol, au contraire d'autres molécules à élimination linéaire pour lesquelles l'allométrie prédit correctement les clairances à partir de 5 – 6 ans (Calvier et al., 2017; Edginton et al., 2013; Mahmood, 2006), les capacités de prédictives de l'allométrie théorique ne sont correctes qu'à partir d'un âge plus avancé. Il pourrait donc être nécessaire d'investiguer si cette particularité est propre au STP, car certaines de ces voies d'élimination ont une maturation plus tardive, ou si c'est un phénomène commun aux molécules à élimination non-linéaire.

La prochaine étape de ce projet sera d'utiliser ce modèle extrapolé (en admettant qu'il décrit correctement la PK pédiatrique) et de déterminer, par optimisation de protocole (voir Annexe II), quelles seraient les doses à utiliser dans une étude clinique pour pouvoir déterminer les paramètres michaeliens et vérifier si un tel protocole serait réalisable dans la vie réelle.

3.Article

Pharmacokinetic extrapolation from adult to children in case of nonlinear elimination: a case study

Rodrigues Christelle¹, Peigné Sophie¹, Chiron Catherine¹, Pons Gérard¹, Jullien Vincent^{1,2}, Comets Emmanuelle^{3,4}

¹ INSERM U1129, Paris, France ; Paris Descartes University, PRES Sorbonne Paris Cité, Paris, France ; CEA, Gif sur Yvette, France

² Service de Pharmacologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France ; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

³ INSERM, IAME, UMR 1137, F-75018 Paris, France; Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cite, F-75018, Paris, France

⁴INSERM, CIC 1414, 35700 Rennes, France; Univ Rennes-1, 35700 Rennes, France

1. Introduction

Numerous ethical, methodological and practical issues are associated with clinical pharmacokinetic (PK) studies in children [1]. Of those, the limited number of sampling constrains the quantity of individual information and interferes with the proper estimation of PK parameters. Nonlinear mixed effects models (NLMEM) became the methodology of choice for this population due to its capacity to analyze sparse and unbalanced designs [2]. However, in NLMEM, the lack of individual data has to be counterpartyed with the inclusion of numerous individuals. This may be an issue when it comes to childhood rare diseases, in which the number of subjects available for inclusion is restricted [1]. Given the limitations encountered while performing pediatric studies, scaling adult PK parameters to extrapolate an adult PK model to the pediatric population has become increasingly popular to make posology recommendations or study designs [3,4].

Some PK parameters, such as clearance or volume, are usually functions of size which is predicted by body weight (BW). Allometry is widely accepted as a method to correlate BW and PK parameters across all ages [5]. Usually, this function of size is used as a covariate, on those parameters, through the relationship:

$$\mu_{child} = \mu_{adult} \times (BW_{child}/BW_{adult})^{\beta} \quad (\text{Equation 1})$$

where, μ_{child} is the pediatric value of the parameter, μ_{adult} is the adult value of the parameter, BW_{adult} is the BW of adults (typically, 70 kg) and β is the coefficient describing the relationship between BW and the parameter. Coefficients of 1 and 0.75 are commonly accepted for volumes and clearances respectively [5].

Age is strongly correlated with development. To account for this, a maturation factor to adjust eliminating organ function for age is added to clearance [5]. This factor is a sigmoid function that takes values between 0 and 1 and represents the fraction of adult clearance [6]. Those allometry and maturation principles had already proven their utility in several drugs, such as busulfan [7], paracetamol [8], morphine [9] and lamotrigine [10]. However, all these drugs are linearly eliminated and, to our knowledge the adequacy of those size and developmental processes have not been tested in nonlinearly eliminated drugs.

In the present study, stiripentol (STP) was used as a non-linearly eliminated drug example. STP is an antiepileptic drug indicated for severe myoclonic epilepsy in infancy, also known as Dravet's syndrome. It is licensed to be used concomitantly with clobazam and valproate in patients not adequately controlled by either of them [11].

Recently, a population pharmacokinetic model was developed for STP in children [12]. A one-compartment model with linear elimination was found to best describe the data available. The Michaelis-Menten elimination that was previously evidenced in adults [13–15] could not be identified in children, mainly due to the sparsity of the data and to the fact that, for each child, all samples were taken at a unique dose. The non-linearity of STP was then taken into account by incorporating the weight-normalized dose as a covariate on clearance in the model [12]. However, this approach has some limits: the model is not mechanistic and cannot be used outside the dose range of the study.

The present study was conducted in order to investigate if allometric principles and maturation processes can successfully be used on scaling a nonlinear model.

2. Material and methods

2.1. Adult model

The adult model came from a previous study [data not published] performed in 36 healthy volunteers whose demographic characteristics are presented on table 1. Inclusion criteria are presented on the Supplementary File. Three groups of 12 subjects randomly received 3 different doses of STP: 500, 1000, and 2000 mg. Each dose was followed by a 1 week wash-out period. After each administration, blood samples (4 mL) were collected just before the intake (T0) and then at: 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24 and 30 h after. The 24 remaining subjects received a single 1000 mg dose of STP. They had identical sampling times, plus a last sample 36h after drug intake.

The model was a two-compartment model, with lag-time, zero-order absorption and Michaelis-Menten elimination. The structural parameters were the lag-time (Tlag), the zero-order absorption constant (Tk0), the central volume (V_1/F , where F is the bioavailability), the distribution clearance (Q/F), the peripheral volume (V_2/F), the maximum rate of elimination (Vm) and the Michaelis-Menten constant (Km). A combined model described the residual error. IIV was assumed exponential and was estimated for all parameters. A block variance/covariance matrix with one block between Tk0 and Tlag and one block between all disposition parameters was estimated. IOV was found on Tlag and Tk0. The final model was:

$$Tlag (h) = 0.468$$

$$Tk0 (h) = 1.94$$

$$V_1/F (L) = 111 \times (BW/79)^{1.39}$$

$$Q/F (L/h) = 23.9$$

$$V_2/F (L) = 265 \times (BW/79)^{1.9}$$

$$Vm (mg/h) = 172 \times (BW/79)^{0.96}$$

$$Km (mg/L) = 3.11$$

2.2. Extrapolation by allometry

Extrapolation from adult models was realized by introducing allometry into the population value of parameters to account for size through the relationship described on equation 1. BW was already a covariate on the adult model for the volumes and the Vm. It was modelled like equation 1 with empirical allometric coefficients and the mean BW of the population. The first step was to use the model as is (M_{adult}). Then the allometric coefficients were modified to be in accordance with the

theory: 1 for the volumes and 0.75 for V_m , and allometry was added to Q/F with an allometric coefficient of 0.75 ($M_{extrapolated}$). For BW_{adult} , the mean body weight of the population used to build the adult model (79kg) was used.

All the simulations were performed with the NONMEM® software (version 7.3; Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA).

2.3. Evaluation

To evaluate the extrapolated models, a comparison with pediatric true data was performed. To do so, a plot comparing predictions from the extrapolated model and observations was realized and MPE and RMSE were calculated (Equations 2 and 3).

$$MPE(\%) = 100 \times \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{C_{PRED} - C_{OBS}}{C_{OBS}} \quad (\text{Equation 2})$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (C_{OBS} - C_{PRED})^2} \quad (\text{Equation 3})$$

The data used for this validation was collected for a previously published pediatric pharmacokinetic study [12]. It included 35 children aged between 6 months and 18 years with confirmed diagnosis of Dravet syndrome and treated with the combination stiripentol, valproate and clobazam. The patient demographics are presented on Table 2. Four blood samples were collected at steady-state for each patient: just before, one hour (± 10 minutes) after, between 1 and 5 hours after and between 5 and 8 hours after the morning dose of STP.

Then, prediction and variability corrected visual predictive checks (pvcVPC) were performed on these pediatric patients to evaluate the predictability of the model. For this, the pediatric dataset was simulated 1000 times using Perl-speaks for NONMEM® (PsN, version 4.4.8; SourceForge) [16].

Finally, steady-state area under the curve ($AUC_{12/SS}$) and trough concentration ($C_{12h/SS}$) were simulated for 10 to 70 kg children taking 25 mg/kg twice a day, with a 12h interval. Results were compared to the results that Peigné et al [12] obtained with their pediatric model.

3. Results

Both models were evaluated by comparing their predictions to the observations of pediatric patients. The extrapolated model with theoretical allometry ($M_{extrapolatedI}$) was less biased and more precise than the other (Table 3). Visually, the plot comparing the observations with the prediction of the model showed no great bias (Figure 1). The full extrapolated model with theoretical allometric exponents was:

$$Tlag (h) = 0.468$$

$$Tk0 (h) = 1.94$$

$$V_1/F (L) = 111 \times (BW/79)^1$$

$$Q/F (L/h) = 23.9 \times (BW/79)^{0.75}$$

$$V_2/F (L) = 265 \times (BW/79)^1$$

$$V_m (mg/h) = 172 \times (BW/79)^{0.75}$$

$$K_m (mg/L) = 3.11$$

So, it was chosen as the final model and pcVPC were performed to confirm its predictability (Figure 2). Despite a small underprediction of the median in the latest times, the data were well described by the extrapolated model. Then, $AUC_{12/SS}$ and $C_{12h/SS}$ were simulated for 10 to 70 kg children taking 25 mg/kg of stiripentol twice a day. Values were quite similar to those obtained by Peigné et al [12] in their pediatric PK study, especially for higher BW (Table 4).

4. Discussion

Allometric scaling is widely used to extrapolate PK parameters from a population to another, like animals to humans [17] or adults to children [3,4]. It is especially useful for first trials to determine their design and the doses to administrate. But one does not know whether this procedure may be valid also for AEDs with non-linear PK, like the present candidate drug (STP). A Michaelis-Menten model was scaled from adults to children using allometric principles. The model ($M_{extrapolated}$) described accurately the validation dataset (Table 3) despite a small under-prediction of the smallest concentrations (Figure 1). The pvcVPC (Figure 2) also showed a slight under-prediction at advanced times (around 12h) that should correspond to small concentrations. Similar results were obtained when scaling antibodies with target-mediated disposition from monkeys to humans. Prediction of high concentrations (greatly above the value of K_m) were more reliable than of small concentrations [18].

The discrepancies of $AUC_{12/SS}$ and $C_{12h/SS}$ observed between the extrapolated model and the pediatric model, in smaller patients, may be the result of the absence of a maturation function in the extrapolated model. This tendency could also be noticed when plotting the MPE with regards to age (Figure 3). Indeed, as said in the introduction, the maturation function takes values between 0 and 1 [6]. Added to the clearance (or, in this particular case, V_m), it would have decreased the intrinsic clearance in younger subjects and higher $AUC_{12/SS}$ and $C_{12h/SS}$ would have been obtained. In the previously published pediatric model, a function of maturation could not be estimated [12]. However, the empirical allometric exponents may have taken into account the maturational effects. To our knowledge, no maturation function was identified for STP in pediatric PK studies. It was therefore impossible to add this function to the extrapolated model. Furthermore, the enzymes responsible for the diverse metabolic processes involved in STP biotransformation have not been yet identified [11,19]. Once the enzymes responsible for STP metabolism will be identified or a maturation function be estimated, this extrapolated model should be actualized with the addition of an equation describing the maturational processes. Until then, the present simulation results can be considered valid only for children for whom maturation of the different elimination pathways is complete. From our results, it seems that exposition and trough concentration are correctly estimated somewhere between 30 and 40 kg, which corresponds to 8 to 11 years old children. Of note, for drugs cleared linearly, allometric scaling has proven to be sufficient in children aged >5y, independently of the elimination pathway [20–22].

In conclusion, allometric scaling seems to work properly in this non-linearity context. This is really interesting in pediatrics, since it is difficult to obtain Michaelis-Menten parameters in this population, especially in rare diseases. Indeed, dose-ranging studies are not commonly designed for pediatric trials which may challenge the identification of the dose-dependent elimination/non-linearity parameters. Of course, caution has to be taken when generalizing these results to other non-linearly eliminated drugs: they are only based on one study and one drug with a complex elimination profile and they should be confirmed with a larger evaluation dataset.

5. References

- [1] Cock RFW De, Piana C. The role of population PK – PD modelling in paediatric clinical research 2011;67. doi:10.1007/s00228-009-0782-9.
- [2] Ette EI, Williams PJ. Population Pharmacokinetics I: Background, Concepts, and Models. *Ann Pharmacother* 2004;38:1702–6.
- [3] Dumont C, Chenel M, Mentré F. Two-stage Adaptive Designs in Nonlinear Mixed Effects Models: Application to Pharmacokinetics in Children. *Commun Stat - Simul Comput* 2016;45:1511–25. doi:10.1080/03610918.2014.930901.
- [4] Petit C, Jullien V, Samson A, Guedj J, Kiechel J, Zohar S, et al. Designing a Pediatric Study for an Antimalarial Drug by Using Information from Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:1481–91. doi:10.1128/AAC.01125-15.Address.
- [5] Holford N, Heo Y-A, Anderson B. A Pharmacokinetic Standard for Babies and Adults. *J Pharm Sci* 2013;102:2941–52.
- [6] Tod M, Jullien V, Pons G. Facilitation of Drug Evaluation in Children by Population Methods and Modelling. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:231–43.
- [7] Mccune JS, Bemer MJ, Barrett JS, Baker KS, Gamis AS, Holford NHG. Busulfan in Infant to Adult Hematopoietic Cell Transplant Recipients : A Population Pharmacokinetic Model for Initial and Bayesian Dose Personalization. *Clin Cancer Res* 2014;20:754–63. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1960.
- [8] Analysis APP. Acetaminophen Developmental Pharmacokinetics in Premature Neonates in Infants 2017:1336–45.
- [9] Bouwmeester NJ, Anderson BJ, Tibboel D, Holford NHG. Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. *Br J Anaesth* 2004;92:208–17. doi:https://doi.org/10.1093/bja/ae042.
- [10] van Dijkman SC, de Jager NCB, Rauwé WM, Danhof M, Della Pasqua O. Effect of Age-Related Factors on the Pharmacokinetics of Lamotrigine and Potential Implications for Maintenance Dose Optimisation in Future Clinical Trials. *Clin Pharmacokinet* 2018. doi:10.1007/s40262-017-0614-5.
- [11] European Medicines Agency. Diacomit. Summ Prod Charact 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000664/WC500036518.pdf (accessed 4 May 2018).
- [12] Peigné S, Chhun S, Tod M, Rey E, Rodrigues C, Chiron C, et al. Population Pharmacokinetics of Stiripentol in Paediatric Patients with Dravet Syndrome Treated with Stiripentol, Valproate and Clobazam Combination Therapy. *Clin Pharmacokinet* 2017. doi:10.1007/s40262-017-0592-7.
- [13] Peigné S, Rey E, Le Guern M-E, Dulac O, Chiron C, Pons G, et al. Reassessment of stiripentol pharmacokinetics in healthy adult volunteers. *Epilepsy Res* 2014;108:909–16. doi:https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.03.009.
- [14] Levy RH, Loiseau P, Guyot M, Blehaut HM, Tor J, Moreland TA. Stiripentol kinetics in epilepsy: Nonlinearity and interactions. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:661–9.
- [15] Levy RH, Loiseau P, Guyot M, Blehaut HM, Tor J, Moreland TA. Michaelis-Menten Kinetics of Stiripentol in Normal Humans. *Epilepsia* 1984;25:486–91.

- [16] Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-Corrected Visual Predictive Checks for Diagnosing Nonlinear Mixed-Effects Models. *AAPS J* 2011;13:143–51.
- [17] Boxenbaum H. Interspecies pharmacokinetic scaling and the evolutionary-comparative paradigm. *Drug Metab Rev* 1984;15:164–82.
- [18] Dong JQ, Salinger DH, Endres CJ, Gibbs JP, Hsu C, Stouch BJ, et al. Quantitative Prediction of Human Pharmacokinetics for Monoclonal Antibodies Retrospective Analysis of Monkey as a Single Species for First-in-Human Prediction. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:131–42.
- [19] Moreland TA, Astoin J, Lepage F, Tombret F, Levy RH, Baillie TA. The metabolic fate of stiripentol in man. *Drug Metab Dispos* 1986;14:654–62.
- [20] Calvier EAM, Krekels EHJ, Väitalo PAJ, Rostami-Hodjegan A, Tibboel D, Danhof M, et al. Allometric Scaling of Clearance in Paediatric Patients : When Does the Magic of 0.75 Fade ? *Clin Pharmacokinet* 2017;56:273–85.
- [21] Mahmood I. Prediction of drug clearance in children from adults: a comparison of several allometric methods. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:545–57.
- [22] Edginton AN, Shah B, Sevestre M, Momper JD. The Integration of Allometry and Virtual Populations to Predict Clearance and Clearance Variability in Pediatric Populations over the Age of 6 Years. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:693–703. doi:10.1007/s40262-013-0065-6.

Table 1 – Demographic characteristics of the adults included in the pharmacokinetic analysis

Demographic Characteristics	Mean	Median	Range
Age (years)	29.3	28.5	20 - 43
Height (cm)	180	181	167 - 193
BW (kg)	80.0	79	61.3 - 103
BMI (kg/m ²)	24.6	24.7	19.3 – 29.3
<i>BW Body Weight, BMI Body Mass Index</i>			

Table 2 – Demographic characteristics of the pediatric patients used to validate the extrapolated models

Parameter	Mean $\pm$ SD	Min	Max
Age (year)	8.18 $\pm$ 4.78	1.0	17.6
Bodyweight (kg)	28.2 $\pm$ 14.6	9.1	74.0
BSA (m ²)	0.948 $\pm$ 0.38	0.43	1.81
STP dose (mg/kg/d)	49.6 $\pm$ 14.7	27.1	89.3
CLB dose (mg/kg/d)	0.41 $\pm$ 0.15	0.11	0.72
VPA dose (mg/kg/d)	20.7 $\pm$ 8.6	7.6	40.0
Observed STP concentrations (mg/L)	12.2 $\pm$ 6.80	1.61	35.6

Table 3. Bias and precision of the two tested models

Model	MPE	RMSE
M_{adult}	190.6	65.8
$M_{extrapolated}$	-12.3	8.3

Table 4. Comparison of steady-state expositions and residual concentrations between the extrapolated model and the pediatric model of Peigné et al. [12]

BW	AUC_{12h/SS} (mg.h/L) [IC90] from the extrapolated model	AUC_{12h/SS} (mg.h/L) [IC90] from the pediatric model of Peigné et al [12]	C_{12h/SS} (mg/L) [IC90] from the extrapolated model	C_{12h/SS} (mg/L) [IC90] from the pediatric model of Peigné et al [12]
10 kg	66.5 [45.0 – 118]	89 [64 – 130]	2.17 [0.93 – 6.27]	4.3 [1.9-8.7]
20 kg	100 [64.5 – 225]	132 [93 – 187]	4.34 [1.87 – 15.3]	8.2 [4.0-14]
30 kg	134 [80.8 – 315]	170 [120 – 242]	6.81 [2.76 – 22.5]	12 [6.5-19]
40 kg	169 [95.4 – 384]	202 [140 – 283]	9.43 [3.58 – 28.8]	14 [8.5-23]
50 kg	209 [106 – 459]	225 [157 – 320]	12.8 [4.32 – 34.8]	17 [10-26]
60 kg	238 [124 – 499]	252 [181 – 366]	15.1 [5.65 – 37.8]	19 [12-30]
70 kg	273 [141 – 521]	279 [195 – 386]	18.1 [6.79 – 39.5]	21 [13-33]

IC90 – 90% confidence interval, BW – body weight, AUC_{12h/SS} – area under the curve at steady-state, C_{12h/SS} – concentration 12h after dose intake at steady-state

Figure 1. Comparison between pediatric observations from the evaluation dataset and predictions obtained with the extrapolated model

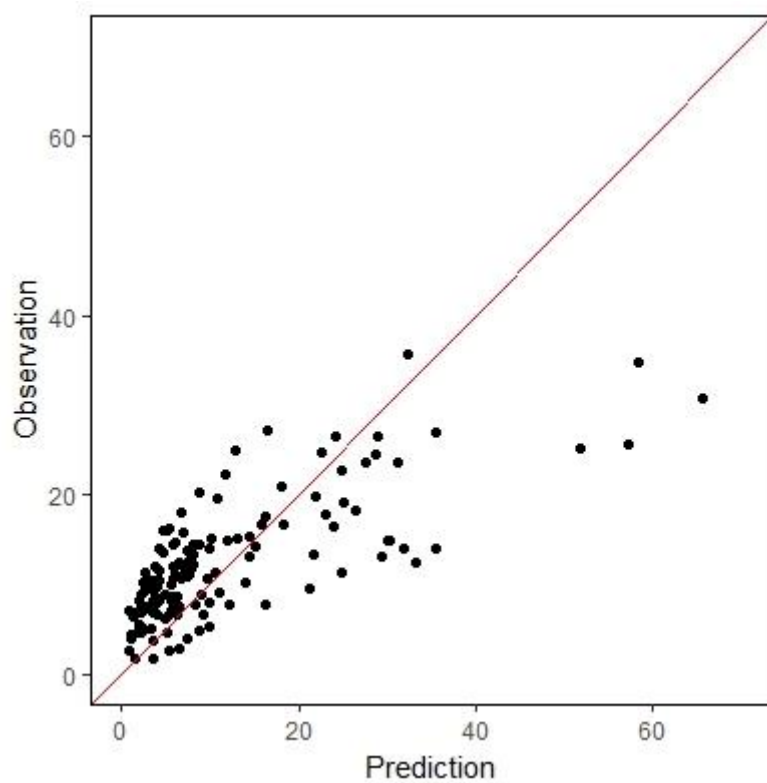
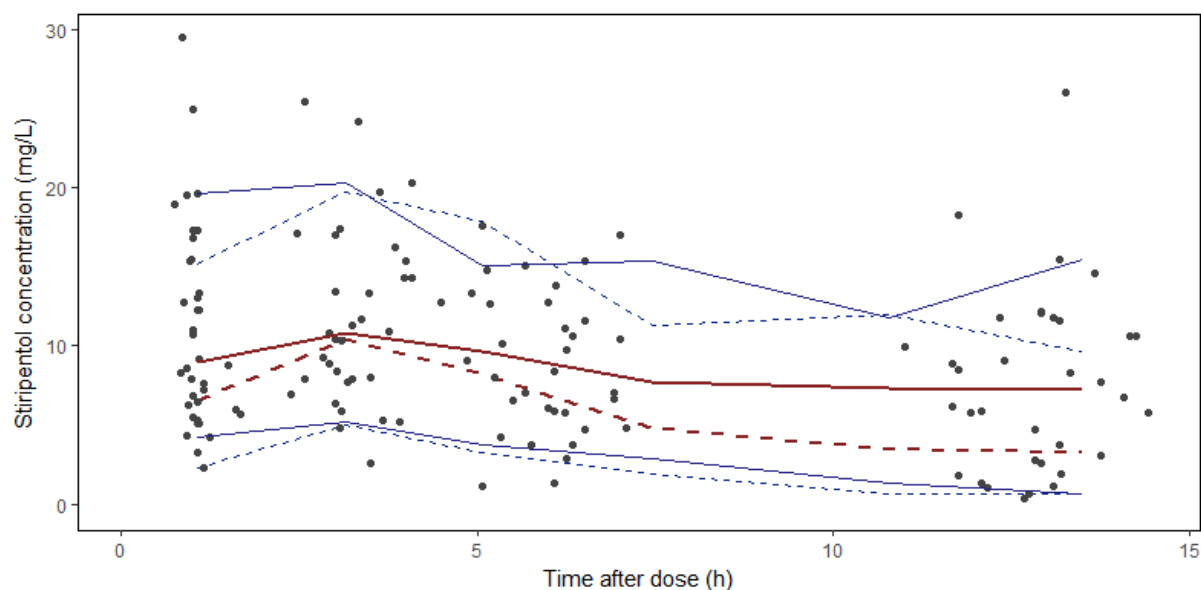
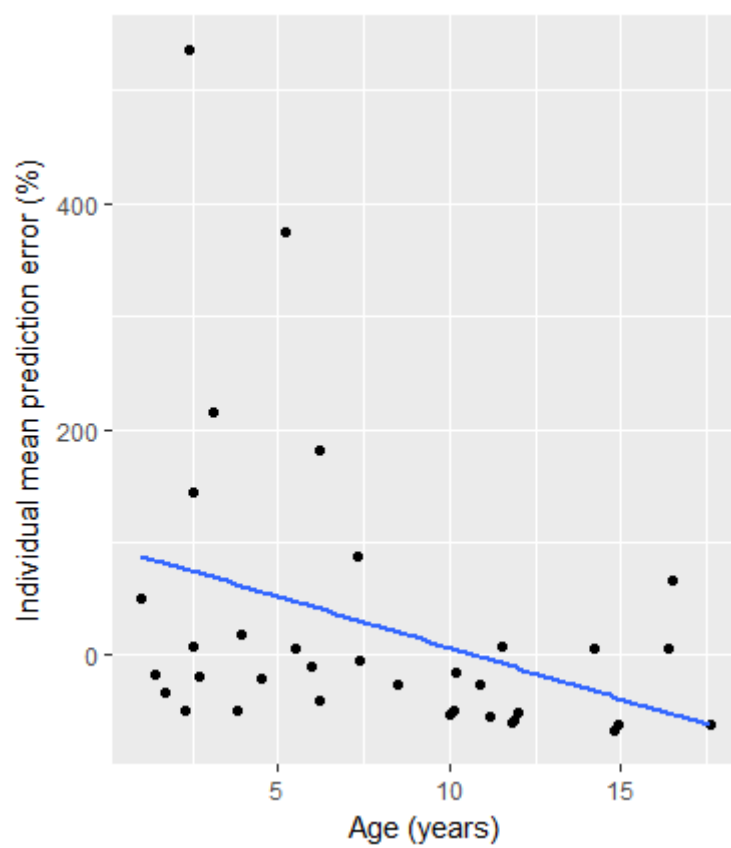


Figure 2. Prediction and variability corrected visual predictive checks of the extrapolated model with the evaluation pediatric dataset



The black dots represent the pediatric observations; the blue plain lines represent the 5th and 95th percentile of the observations; the red plain line represents the median of the observations; the blue dotted lines represent the 5th and 95th percentile of the predictions obtained with 1000 simulations; the red plain line represents the median of the predictions obtained with 1000 simulations.

Figure 3. Evolution of bias with increasing age



Inclusion Criteria

- between 18 and 40 years old
 - drink less than 20 g of alcohol per day
 - display no anomaly at clinical and biological examinations
 - have a body mass index (BMI) comprised between 18 and 28
 - have a QT interval ≤ 440 ms
 - no treatment within the 2 weeks prior to the theoretical day of inclusion
-

Discussion

Au cours des premières années de vie de nombreux phénomènes modifient la physiologie de l'enfant. Tout ce processus de développement et maturation est dynamique et non-linéaire. Déterminer des doses pédiatriques directement et de façon linéaire à partir du poids ou de la surface corporelle et de la dose adulte n'est donc pas approprié. En effet, procéder de cette façon, sans considérer tous les facteurs physiologiques, physicochimiques et biochimiques caractéristiques de l'enfance, peut avoir des conséquences dramatiques. Le syndrome du bébé gris, par exemple, a été associé à l'accumulation de chloramphénicol chez le nouveau-né due à l'immaturation du système enzymatique impliqué dans sa glucuroconjugaison (Weiss et al., 1960). L'utilisation de doses extrapolées directement des recommandations adultes a donc provoqué des surdosages de cet antibiotique chez ces jeunes patients.

Les différences d'efficacité et tolérance d'un médicament entre l'enfant et l'adulte peuvent en partie être expliquées par des différences au niveau pharmacocinétique. Il faut donc prendre en considération cette partie intégrante de la pharmacologie lors de la sélection de schémas posologiques pédiatriques. Lorsqu'il existe suffisamment de données PK chez l'enfant, un modèle de population peut être bâti pour cette population et permettre l'évaluation des recommandations posologiques. Ce fut le cas pour l'oxcarbazépine et l'acide valproïque.

Pour l'OXC et son métabolite, 31 patients ont été inclus dans l'étude. Chaque enfant a fourni 10 prélèvements. Ces profils riches ont permis la conception d'un modèle parent-métabolite tenant compte de l'équilibre entre les deux molécules et de l'impact du poids corporel et de la présence d'inducteurs enzymatiques sur les paramètres PK. Ce modèle a confirmé les résultats obtenus par notre équipe dans une étude non-compartmentale effectuée avec les mêmes données (Rey et al., 2004). Effectivement, nous avons montré que les enfants plus jeunes nécessitent d'une dose/kg plus élevée que les enfants plus âgés, et qu'en présence

d'inducteurs enzymatiques, la dose/kg doit aussi être plus élevée. Contrairement à l'étude antérieure, nous avons pu quantifier les besoins posologiques selon le poids de l'enfant et le co-traitement, montrant l'intérêt de l'approche de population par rapport à l'analyse non-compartimentale. Ainsi, nous avons pu démontrer que les jeunes enfants (< 20 kg) co-traités avec un inducteur enzymatique pourraient nécessiter une dose/kg plus élevée que la dose maximale recommandée (90 mg/kg/jour au lieu de 60 mg/kg/jour).

Concernant le VPA, un nombre plus large d'enfants (98) avec moins de prélèvements (3 à 4 par patient), provenant de deux études, ont été inclus dans la base de données. Avec ces données, un modèle de population a été développé pour une formulation récente à libération prolongée. Il s'agit d'un modèle monocompartimental dont la constante d'absorption est contrainte à être supérieure à la constante d'élimination pour pallier au flip-flop et obtenir les vraies valeurs de paramètres PK. L'importante liaison du VPA aux protéines plasmatiques a été tenue en compte via l'équation de Langmuir et a permis d'obtenir une estimation des concentrations et paramètres libres. A partir de simulations de Monte Carlo, nous avons pu évaluer les recommandations posologiques actuelles. Les recommandations européennes (dose de maintenance entre 20 et 30 mg/kg/jour) (Résumé des caractéristiques du produit, 2013) semblent adéquates pour les enfants de ≥ 20 kg, mais peut-être pas suffisantes pour les enfants de < 20 kg pour qui 40 mg/kg/jour permet d'obtenir une plus grande probabilité d'avoir des concentrations résiduelles dans la zone cible. Nos résultats vont, par contre, à l'encontre des recommandations britanniques qui préconisent une dose/kg plus faible chez les plus petits (Summary of Product Characteristics, 2015).

Malgré l'absence de concentrations libres, l'utilisation de l'équation de Langmuir (Holford, 2011) conjointement aux valeurs de $B_{\max}$ et K_d décrites dans la littérature (Ueshima et al., 2008) a permis de prédire la fraction libre du VPA. Les résultats ont remis en question l'utilisation d'une zone thérapeutique cible en terme de concentration totale. En effet, à AUC

total égal, l'AUC libre varie jusqu'à un facteur 3. De plus, la fraction libre semble dépendre du poids corporel en plus de la dose. Il existe donc une très grande variabilité de l'exposition libre, et donc active, qui ne peut être évaluée par des dosages de concentrations totales. Il serait sans doute pertinent d'évaluer la relation entre l'exposition libre et l'efficacité du traitement pour définir de meilleures cibles thérapeutiques.

Dans les deux cas précédents, le poids corporel a été utilisé comme covariable explicative de la variabilité des clairances et volumes de distribution. L'allométrie théorique (0.75 pour la CL et 1 pour le Vd (Anderson and Holford, 2008)) a correctement décrit la relation entre ce facteur de dimension corporelle et les paramètres PK du VPA. Cependant, l'âge n'a pu être ajouté comme covariable via une fonction de maturation (F_{mat}). En effet, la population incluse dans la base de données comprenait des enfants âgés de 1 à 18 ans, donc trop âgés pour permettre l'estimation des paramètres de la F_{mat} (Bouillon-Pichault et al., 2011). Pour l'oxcarbazépine, des coefficients allométriques empiriques semblaient statistiquement mieux décrire la relation entre le poids et les paramètres PK que les coefficients théoriques et ce pour la base de données et pour la population utilisée en validation externe. Dans les deux cas, une gamme d'âge plus limitée que pour le VPA a été étudiée (2 à 12 ans). L'absence d'une gamme d'âge suffisamment large pour couvrir toute l'ensemble de la population pédiatrique peut donc conduire à l'estimation de coefficients empiriques différents des valeurs théoriques mais qui décrivent correctement les enfants de la tranche d'âge en étude.

Quand les données PK sont absentes ou très limitées, ou qu'elles ne permettent pas de mettre en évidence le vrai profil PK de la molécule, une extrapolation de l'adulte à l'enfant peut être envisagée. A partir de simulations effectuées avec le modèle extrapolé, il est possible de déterminer les doses permettant d'obtenir une exposition (AUC) similaire à l'adulte. Cette extrapolation repose néanmoins sur de nombreuses suppositions : la progression de la maladie et la relation PK-PD sont similaires entre l'adulte et l'enfant, le modèle extrapolé décrit

correctement la PK pédiatrique (Barrett et al., 2018)... Nous avons réalisé ce type d'étude dans deux contextes différents : dans un premier temps pour une molécule dont les voies d'élimination sont relativement bien connues et pour lesquelles une fonction de maturation existe (le vigabatrin) puis pour une molécule avec une élimination non-linéaire de type de Michaelis Menten pour laquelle les voies métaboliques sont multiples, non complètement identifiées et les fonctions de maturation inconnues (le stiripentol).

Le premier exemple est donc le vigabatrin. Sa principale indication est le syndrome de West, une maladie rare et sévère spécifique de l'enfance. En dernière intention et en association, il peut être utilisé pour traiter les épilepsies focales résistantes (European Medicines Agency, 2002). Un protocole avait été mené pour évaluer une nouvelle formulation de la molécule, principalement chez des patients atteints du syndrome de West (Ounissi et al., 2018). L'étude a inclus assez peu de patients et donc fourni peu de données : 13 patients ont fourni 4 à 6 prélèvements chacun et 15 patients n'ont fourni qu'un prélèvement. Ce type de situation est caractéristique des maladies rares, tel que le syndrome de West : le nombre restreint de patients rend difficile l'inclusion de sujets dans les études, d'autant plus quand il s'agit d'enfants en bas âge. De plus, cette pathologie n'existe que dans une tranche d'âge limitée ce qui peut empêcher l'estimation empirique des paramètres allométriques et de maturation. Dans un cas comme le syndrome de West, où la maladie n'existe pas chez l'adulte, une extrapolation PK pourrait être envisagée pour prédire la PK pédiatrique et optimiser un protocole de prélèvements mais ne serait en aucun cas indiquée pour choisir des doses puisqu'il n'existe pas de données d'efficacité adulte (concentrations/AUC efficaces). Cependant, pour des maladies qui existent dans les deux populations et dont la relation PKPD est similaire, comme les épilepsies focales, l'extrapolation peut s'avérer un atout majeur dans le choix des doses pédiatriques (Barrett et al., 2018).

Le vigabatrin exhibe une élimination linéaire effectuée quasi exclusivement par voie rénale. La filtration glomérulaire étant raisonnablement la principale voie impliquée dans cette élimination, les deux modèles de maturation de la GFR (Hayton, 2002; Rhodin et al., 2009) disponibles ont été évalués conjointement à l'allométrie théorique dans la prédiction des paramètres pédiatriques. Le modèle avec allométrie théorique et la fonction de maturation de la GFR développée par Rhodin et al. (2009) a correctement prédit les concentrations des 28 enfants de l'étude d'Ounissi et al. (2018). Des simulations ont permis de déterminer les doses pédiatriques permettant d'obtenir des expositions similaires à l'adulte aux doses efficaces dans le traitement des épilepsies focales résistantes (2 – 3 g/jour).

Pour le stiripentol, les données étaient suffisantes pour développer un modèle (Peigné et al., 2018). Cependant, les schémas posologiques et le design de prélèvement n'a pas permis l'estimation des paramètres de Michaelis Menten. En effet, la base de données incluait 35 patients, prélevés à 4 reprises chacun, tous les prélèvements étant effectués à la dose efficace (1 dose par patient). La dose moyenne de la population était 49.6 mg/kg/jour, variant de 27.1 à 89.3 mg/kg/jour. En l'absence de modèle d'extrapolation ou d'évaluation de la capacité prédictive des principes d'allométrie et maturation dans un contexte de non-linéarité, il était intéressant de conduire ce genre d'étude. Un modèle adulte a été bâti à partir des données de 36 volontaires sains (données non publiées) : un modèle bicompartimental avec un temps de latence, une absorption d'ordre zéro et une élimination de Michaelis Menten. Le poids corporel a été identifié comme covariable via une équation allométrique empirique sur les volumes et le V_{max} .

Le modèle a été extrapolé à l'enfant en ajustant les coefficients allométriques aux valeurs théoriques et en ajoutant une équation allométrique à la clairance de distribution. Le modèle décrit correctement les données pédiatriques de la base de données de Peigné et al. (2018) mais sous-estime les expositions et les concentrations résiduelles des enfants de moins de

30kg, c'est-à-dire, de moins de 8 ans. Il est donc possible que, dans un contexte de non-linéarité, l'allométrie théorique permette de décrire correctement les paramètres PK des enfants à partir d'un âge plus avancé que dans un contexte linéaire (Calvier et al., 2017; Edginton et al., 2013; Mahmood, 2006), ou que parmi les différentes voies d'éliminations non identifiées du STP certaines aient un processus de maturation plus tardif. L'extrapolation mériterait d'être revue et étudiée dans ce contexte de non-linéarité pour permettre *a posteriori* de l'utiliser pour déterminer des schémas posologiques. Dans cette optique, un protocole optimisé est en cours d'élaboration à partir du modèle extrapolé pour permettre l'estimation des paramètres de non-linéarité de la molécule.

Conclusion

Chez l'enfant, l'épilepsie consiste en un ensemble de syndromes différents aux caractéristiques propres, parfois limités à des tranches d'âges restreintes. Obtenir des données pharmacocinétiques dans cette population, principalement pour les syndromes plus rares, peut s'avérer difficile. Il est pourtant important d'étudier et de comprendre la pharmacocinétique chez les enfants pour utiliser des doses sûres et efficaces tout au long de l'enfance et assurer le succès du traitement antiépileptique. La modélisation pharmacocinétique est un outil puissant qui permet d'affronter les diverses situations et difficultés rencontrées. En effet, cette méthodologie permet la modélisation directe de données pédiatriques et ce malgré différents protocoles de prélèvements et schémas posologiques. De plus, quand les données ne permettent pas de bâtir un modèle fiable (parce que l'indication du traitement est une maladie rare et que l'inclusion de patients pédiatriques dans l'étude se voit compromise, ou lorsque le protocole, pour des raisons éthiques, se voit limité en nombre de prélèvements ou de doses à administrer), des méthodes d'extrapolation à partir de modèles développés chez l'adulte peuvent être utilisées pour prédire la PK pédiatrique. Enfin, des études de simulations permettent de choisir la première dose à instaurer chez l'enfant, d'adapter les posologies pendant le traitement ou encore d'évaluer les recommandations préexistantes.

Dans cette thèse, avec les données mises à disposition, nous avons appliqué ces différentes méthodologies dans des cas concrets et montré ainsi l'apport de la modélisation dans l'analyse de données PK d'antiépileptiques chez l'enfant. Nous avons apporté une réponse plus satisfaisante que des modèles antérieurement publiés : pour l'oxcarbazépine en tenant compte de l'équilibre entre le parent et son métabolite actif, et pour l'acide valproïque en modélisant de façon plus mécanistique l'impact de la dose sur la clairance et permettant ainsi d'évaluer des doses extérieures à la gamme incluse dans l'étude.

L'extrapolation a aussi été utilisée pour pallier à des études dont le design n'a pas pu être optimal, dans le sens qu'elles n'apportent pas suffisamment d'informations PK, que ce soit à cause d'un nombre trop restreint de patients ou d'échantillons sanguins (comme pour le vigabatrin), ou de doses administrées (comme pour le stiripentol). Ce type d'étude doit être suivi d'une étude directement chez l'enfant, après avoir optimisé le protocole en accord avec les résultats obtenus lors de l'extrapolation, de manière à pouvoir les confirmer. Cependant, des données de qualité sont nécessaires pour évaluer les modèles extrapolés. Pour le vigabatrin, le modèle n'a pu être évalué que pour une tranche d'âge limitée (5 mois à 5 ans). Seules des études antérieures prouvant que l'allométrie théorique prédit correctement les données pédiatriques à partir de l'âge de 5 ans nous permettent d'assumer que l'extrapolation est correcte jusqu'à l'âge adulte. Idéalement, des données couvrant toute l'enfance devraient être utilisées pour évaluer les modèles extrapolés.

Enfin, à partir des modèles de population bâtis au cours de cette thèse, les recommandations posologiques actuelles de trois antiépileptiques, l'oxcarbazépine, l'acide valproïque et le vigabatrin, ont été évaluées et des ajustements ont été proposés en tenant compte des caractéristiques du patient (poids corporel, co-traitement). Les recommandations posologiques établies dans cette thèse sont décrites dans le Tableau 22.

Tableau 22. Recommandations posologiques proposées pour l'oxcarbazépine, l'acide valproïque et le vigabatrin

Antiépileptique	Recommandations
Oxcarbazépine	En absence d'inducteur : 10 kg : 60 mg/kg/jour 20 – 40 kg : 30 – 50 mg/kg/jour 50 kg : 20 – 30 mg/kg/jour En présence d'inducteur : 10 kg : 90 mg/kg/jour 20 – 30 kg : 40 – 60 mg/kg/jour 40 – 50 kg : 30 – 50 mg/kg/jour
Acide valproïque	< 20 kg : 40 mg/kg/jour ≥ 20 kg : 20 – 30 mg/kg/jour
Vigabatrin	40 – 50 mg/kg/jour (pour les épilepsies focales résistantes)

Références

- Ahn, J.E., Birnbaum, A.K., Brundage, R.C., 2005. Inherent Correlation Between Dose and Clearance in Therapeutic Drug Monitoring Settings: Possible Misinterpretation in Population Pharmacokinetic Analyses. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 32, 703–718.
- Ahn, J.E., Karlsson, M.O., Dunne, A., Ludden, T.M., 2008. Likelihood based approaches to handling data below the quantification limit using NONMEM VI. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 35, 401–421.
- al-Banna, M.K., Kelman, A.W., Whiting, B., 1990. Experimental design and efficient parameter estimation in population pharmacokinetics. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 18, 347–60.
- Alcorn, J., McNamara, P.J., 2002. Ontogeny of Hepatic and Renal Systemic Clearance Pathways in Infants. *Clin. Pharmacokinet.* 41.
- Allegaert, K., de Hoon, J., Verbesselt, R., Naulaers, G., Murat, I., 2007. Maturational pharmacokinetics of single intravenous bolus of propofol. *Paediatr. Anaesth.* 17, 1028–34. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02285.x>
- Altafullah, I., Talwar, D., Loewenson, R., Olson, K., Lockman, L.A., 1989. Factors influencing serum levels of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in children. *Epilepsy Res.* 4, 72–80.
- Amann, J.-P., Glauser, T., Chiron, C., 2013. Developing antiepileptic drugs in children, in: *Handbook of Clinical Neurology*. pp. 741–746. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00076-2>
- Anand, K.J.S., Anderson, B.J., Holford, N.H.G., Hall, R.W., Young, T., Shephard, B., Desai, N.S., Barton, B.A., NEOPAIN Trial Investigators Group, 2008. Morphine

- pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm and term neonates: secondary results from the NEOPAIN trial. *Br. J. Anaesth.* 101, 680–9. <https://doi.org/10.1093/bja/aen248>
- Anderson, B.J., Holford, N.H.G., 2011. Tips and traps analyzing pediatric PK data. *Pediatr. Anesth.* 21, 222–237. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03536.x>
- Anderson, B.J., Holford, N.H.G., 2009. Mechanistic Basis of Using Body Size and Maturation to Predict Clearance in Humans. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 24, 25–36.
- Anderson, B.J., Holford, N.H.G., 2008. Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48, 303–332.
- Anderson, B.J., van Lingen, R.A., Hansen, T.G., Lin, Y.-C., Holford, N.H.G., 2017. Acetaminophen Developmental Pharmacokinetics in Premature Neonates in Infants : A Pooled Population Analysis. *Anesthesiology* 96, 1336–1345.
- Auvin, S., 2011. Particularités de la prise en charge des enfants ayant une épilepsie. *Press. Médicale* 40, 287–292. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.12.006>
- Ayudhya, P.D.N., Suwanmanee, J., Visudtibhan, A., 2006. Pharmacokinetic Parameters of Total and Unbound Valproic Acid and Their Relationships to Seizure Control in Epileptic Children. *Am. J. Ther.* 13, 211–217.
- Banfield, C.R., Zhu, G.R., Jen, J.F., Jensen, P.K., Schumaker, R.C., Perhach, J.L., Affrime, M.B., Glue, P., 1996. The effect of age on the apparent clearance of felbamate: a retrospective analysis using nonlinear mixed-effects modeling. *Ther. Drug Monit.* 18, 19–29.
- Barcs, G., Walker, E.B., Elger, C.E., Scaramelli, A., Stefan, H., Sturm, Y., Moore, A., Flesch, G., Kramer, L., D'Souza, J., 2000. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 41, 1597–1607.

- Barrett, J.S., Bishai, R., Bucci-Rechtweg, C., Cheung, A., Corriol-Rohou, S., Haertter, S., James, A., Kovacs, S.J., Liu, J., Potempa, D., Strougo, A., Vanevski, K., 2018. Challenges and Opportunities in the Development of Medical Therapies for Pediatric Populations and the Role of Extrapolation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 103, 419–433. <https://doi.org/10.1002/cpt.1000>
- Bartelink, I.H., Rademaker, C.M.A., Schobben, A.F.A.M., Anker, J.N. Van Den, 2006. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations 45, 1077–1097.
- Beal, S.L., 2001. Ways to Fit a PK Model with Some Data Below the Quantification Limit. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 28, 481–504.
- Ben-Menachem, E., 2011. Mechanism of action of vigabatrin: correcting misperceptions. *Acta Neurol. Scand.* 124, 5–15. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01596.x>
- Ben-Menachem, E., 1989. Pharmacokinetic effects of vigabatrin on cerebrospinal fluid amino acids in humans. *Epilepsia* 30 Suppl 3, S12-4.
- Ben-Menachem, E., Sander, J.W., 2011. Vigabatrin therapy for refractory complex partial seizures: Review of major European trials. *Acta Neurol. Scand.* 124, 16–28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01597.x>
- Ben-Menachem, E., 1999. Vigabatrin, in: Eadie, M.J., Vajda, F. (Eds.), *Handbook of Experimental Pharmacology: Antiepileptic Drugs, Pharmacology and Therapeutics*. pp. 375–394.
- Benedict, F.G., 1938. *Vital Energetics: A Study in Comparative Basal Metabolism*.
- Benet, L.Z., Hoener, B., 2002. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 71, 115–121.

- Bergstrand, M., Hooker, A.C., Wallin, J.E., Karlsson, M.O., 2011. Prediction-Corrected Visual Predictive Checks for Diagnosing Nonlinear Mixed-Effects Models. *AAPS J.* 13, 143–151.
- Bernardina, B.D., Fontana, E., Vigeveno, F., Fusco, L., Torelli, D., Galeone, D., Buti, D., Cianchetti, C., Gnanasakthy, A., Iudice, A., 1995. Efficacy and Tolerability of Vigabatrin in Children with Refractory Partial Seizures: A Single-Blind Dose-Increasing Study. *Epilepsia* 36, 687–691. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01047.x>
- Berseth, C.L., 1989. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J. Pediatr.* 115, 646:651.
- Bertrand, J., Comets, E., Mentré, F., 2008. Comparison of Model-Based Tests and Selection Strategies to detect Genetic Polymorphisms influencing Pharmacokinetic Parameters. *J. Biopharm. Stat.* 18, 1084–1102. <https://doi.org/10.1080/10543400802369012>
- Bialer, M., White, H.S., 2010. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9, 68–82.
- Blanco-Serrano, B., García-Sánchez, M.J., Otero, M.J., Buelga, D.S., Serrano, J., Domínguez-Gil, A., 1999. Valproate population pharmacokinetics in children. *J. Clin. Pharm. Ther.* 24, 73–80. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.1999.00202.x>
- Borusiak, P., Korn-merker, E., Holert, N., Boenigk, H.E., 1998. A Survey in Treatment of Childhood Epilepsy: of 46 Children and Adolescents. *J. Epilepsy* 11, 355–360.
- Bouillon-Pichault, M., Jullien, V., Bazzoli, C., Pons, G., Tod, M., 2011. Pharmacokinetic design optimization in children and estimation of maturation parameters : example of cytochrome P450 3A4. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 38, 25–40. <https://doi.org/10.1007/s10928-010-9173-1>
- Bouwmeester, N.J., Anderson, B.J., Tibboel, D., Holford, N.H.G., 2004. Developmental

- pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. *Br. J. Anaesth.* 92, 208–217. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/bja/ae042>
- rendel, K., Comets, E., Laffont, C., Laveille, C., 2007. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide. *Pharm. Res.* 23, 2036–2049.
- Bring, P., Ensom, M.H., 2008. Does Oxcarbazepine Warrant Therapeutic Drug Monitoring? A Critical Review. *Clin. Pharmacokinet.* 47, 767–778.
- Brodersen, R., Honoré, B., 1989. Drug binding properties of neonatal albumin. *Acta Paediatr. Scand.* 78, 342–346.
- Buatois, S., Le Merdy, M., Labat, L., Scherrmann, J.-M., Decleves, X., 2014. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant. *Toxicol. Anal. Clin.* 26, 156–164. <https://doi.org/10.1016/J.TOXAC.2014.06.003>
- Buck, M.L., 1997. Valproic Acid in the Treatment of Pediatric Seizures. *Pediatr. Pharmacother.* 3, 1–4.
- Byon, W., Fletcher, C. V, Brundage, R.C., 2008. Impact of censoring data below an arbitrary quantification limit on structural model misspecification. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 35, 101–116.
- Calvier, E.A.M., Krekels, E.H.J., Väitalo, P.A.J., Rostami-Hodjegan, A., Tibboel, D., Danhof, M., Knibbe, C.A.J., 2017. Allometric Scaling of Clearance in Paediatric Patients : When Does the Magic of 0.75 Fade ? *Clin. Pharmacokinet.* 56, 273–285.
- Chalkiadis, G.A., Anderson, B.J., 2006. Age and size are the major covariates for prediction of levobupivacaine clearance in children. *Paediatr. Anaesth.* 16, 275–82. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2005.01778.x>

- Chen, N., Aleksa, K., Woodland, C., Rieder, M., Koren, G., 2006. Ontogeny of drug elimination by the human kidney. *Pediatr. Nephrol.* 21, 160–168.
- Chiron, C., Marchand, M.C., Tran, A., Rey, E., Athis, P., Vincent, J., Dulac, O., Pons, G., STICLO study group, 2000. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* 356, 1638–1642.
- Chiron, C., Tonnelier, S., Rey, E., Brunet, M., Tran, A., Athis, P., Vincent, J., Dulac, O., Pons, G., 2006. Stiripentol in Childhood Partial Epilepsy: Randomized Placebo-Controlled Trial With Enrichment and Withdrawal Design. *J. Child Neurol.* 21, 496–502. <https://doi.org/10.2310/7010.2006.00129>
- Cloyd, J.C., Fisher, J.H., Kriel, R.L., Kraus, D.M., 1993. Valproic acid pharmacokinetics in children. IV. Effects of age and antiepileptic drugs on protein binding and intrinsic clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 53, 22–29.
- Cock, R.F.W. De, Piana, C., Krekels, E.H.J., Danhof, M., Allegaert, K., Knibbe, C.A.J., 2011. The role of population PK – PD modelling in paediatric clinical research. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 67, S5–S16. <https://doi.org/10.1007/s00228-009-0782-9>
- Comets, E., Brendel, K., Mentré, F., 2008. Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the npde add-on package for R. *Comput. Methods Programs Biomed.* 90, 154–166.
- Comets, E., Lavenu, A., Lavielle, M., 2017. Parameter Estimation in Nonlinear Mixed Effect Models Using saemix , an R Implementation of the SAEM Algorithm. *J. Stat. Softw.* in press.
- Correa, T., Rodriguez, I., Romano, S., 2008. Population Pharmacokinetics of Valproate in Mexican Children with Epilepsy. *Biopharm. Drug Dispos.* 29, 511–520.
- De Cock, R.F.W., Allegaert, K., Schreuder, M.F., Sherwin, C.M.T., de Hoog, M., van den

- Anker, J.N., Danhof, M., Knibbe, C.A.J., 2012. Maturation of the glomerular filtration rate in neonates, as reflected by amikacin clearance. *Clin. Pharmacokinet.* 51, 105–17. <https://doi.org/10.2165/11595640-0000000000-00000>
- De Cock, R.F.W., Allegaert, K., Sherwin, C.M.T., Nielsen, E.I., de Hoog, M., van der Anker, J.N., Danhof, M., Knibbe, C.A.J., 2014. A Neonatal Amikacin Covariate Model Can Be Used to Predict Ontogeny of Other Drugs Eliminated Through Glomerular Filtration in Neonates. *Pharm. Res.* 31, 754–767. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1197-y>
- Desoky, E.S. EL, Fuseau, E., Amry, S.E.D., Cosson, V., 2004. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian epileptic patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 59, 783–790. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0699-7>
- Dickinson, R.G., Hooper, W.D., Dunstan, P.R., Eadie, M.J., 1989. First dose and steady-state pharmacokinetics of oxcarbazepine and its 10-hydroxy metabolite. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 37, 69–74.
- Ding, J., Wang, Y., Lin, W., Wang, C., Zhao, L., Li, X., Zhao, Z., Miao, L., Jiao, Z., 2015. A Population Pharmacokinetic Model of Valproic Acid in Pediatric Patients with Epilepsy : A Non-Linear Pharmacokinetic Model Based on Protein-Binding Saturation. *Clin. Pharmacokinet.* 54, 305–317.
- Dong, J.Q., Salinger, D.H., Endres, C.J., Gibbs, J.P., Hsu, C., Stouch, B.J., Hurh, E., Gibbs, M.A., 2011. Quantitative Prediction of Human Pharmacokinetics for Monoclonal Antibodies Retrospective Analysis of Monkey as a Single Species for First-in-Human Prediction. *Clin. Pharmacokinet.* 50, 131–142.
- Dulac, O., Alvarez, J., 2005. Bioequivalence of a New Sustained-Release Formulation of Sodium Valproate , Valproate Modified-Release Granules , Compared with Existing Sustained-Release Formulations After Once- or Twice-Daily Administration.

Pharmacotherapy 25, 35–41.

Dulac, O., Chiron, C., Luna, D., Cusmai, R., Pajot, N., Beaumont, D., Mondragon, S., 1991.

Vigabatrin in Childhood Epilepsy. *J. Child Neurol.* 6, 30–37.

<https://doi.org/10.1177/0883073891006002071>

Dumont, C., Chenel, M., Mentré, F., 2016. Two-stage Adaptive Designs in Nonlinear Mixed

Effects Models: Application to Pharmacokinetics in Children. *Commun. Stat. - Simul.*

Comput. 45, 1511–1525. <https://doi.org/10.1080/03610918.2014.930901>

Durham, S.L., Hoke, J.F., Chen, T.-M., 1993. Pharmacokinetics and metabolism of vigabatrin

following a single oral dose of [¹⁴C]vigabatrin in healthy male volunteers. *Drug Metab.*

Dispos. 21, 480–484.

Duval, V., Karlsson, M.O., 2002. Impact of Omission or Replacement of Data below the

Limit of Quantification on Parameter Estimates in a Two-Compartment Model. *Pharm.*

Res. 19, 1835–1840.

Edginton, A.N., 2011. Knowledge-driven approaches for the guidance of first-in-children

dosing. *Paediatr. Anaesth.* 21, 206–13. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03473.x>

Edginton, A.N., Shah, B., Sevestre, M., Momper, J.D., 2013. The Integration of Allometry

and Virtual Populations to Predict Clearance and Clearance Variability in Pediatric

Populations over the Age of 6 Years. *Clin. Pharmacokinet.* 52, 693–703.

<https://doi.org/10.1007/s40262-013-0065-6>

Ehrnebo, M., Agurell, S., Jalling, B., Boreus, L.O., 1971. Age differences in drug binding by

plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*

3, 189:193.

Ette, E.I., Williams, P.J., 2004a. Population Pharmacokinetics I: Background, Concepts, and

Models. *Ann. Pharmacother.* 38, 1702–1706.

- Ette, E.I., Williams, P.J., 2004b. Population Pharmacokinetics II: Estimation Methods. *Ann. Pharmacother.* 38, 1907–1915. <https://doi.org/10.1345/aph.1E259>
- European Medicines Agency, 2014. Diacomit [WWW Document]. Summ. Prod. Charact. URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000664/WC500036518.pdf (accessed 5.4.18).
- European Medicines Agency, 2002. Sabril, Summary of product characteristics.
- Faigle, J.W., Menge, G.P., 1990. Metabolic Characteristics of Oxcarbazepine (®Trileptal) and Their Beneficial Implications for Enzyme Induction and Drug Interactions. *Behav. Neurol.* 3, 21–30.
- Farwell, J.R., Anderson, G.D., Kerr, B.M., Tor, J.A., Levy, I.H., 1993. Stiripentol in Atypical Absence Seizures in Children : An Open Trial. *Epilepsia* 34, 305–311.
- Fattore, C., Cipolla, G., Gatti, G., Limido, G.L., Sturm, Y., Bernasconi, C., Perucca, E., 1999. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 40, 783–787.
- Fernandez, E., Perez, R., Hernandez, A., Tejada, P., Arteta, M., Ramos, J.T., 2011. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics* 3, 53–72. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3010053>
- Fisher, J.L., 2011. Interactions between modulators of the GABA(A) receptor: Stiripentol and benzodiazepines. *Eur. J. Pharmacol.* 654, 160–165.
- Fisher, J.L., 2009. The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABAA receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology* 56, 190–197.
- Fisher, R.S., Boas, W.V.E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J., 2005.

- Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46, 470–472.
- Flesch, G., Czendlik, C., Renard, D., Lloyd, P., 2011. Pharmacokinetics of the Monohydroxy Derivative of Oxcarbazepine and Its Enantiomers after a Single Intravenous Dose Given as Racemate Compared with a Single Oral Dose of Oxcarbazepine. *Drug Metab. Dispos.* 39, 1103–1110.
- Food and Drug Administration, 2015. Sabril, Full Prescribing Information.
- Food and Drug Administration, 2014. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products : Guidance for Industry [WWW Document]. URL <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm425885.pdf> (accessed 7.18.18).
- Friis-Hansen, B., 1961. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics* 28, 169–181.
- Full Prescribing Information, 2014. Trileptal.
- Giraud, C., Treluyer, J.-M., Rey, E., Chiron, C., Vincent, J., Pons, G., Tran, A., 2006. In vitro and in vivo inhibitory effect of stiripentol on clobazam metabolism. *Drug Metab. Dispos.* 34, 608–11. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.007237>
- Glauser, T.A., Cnaan, A., Shinnar, S., Hirtz, D.G., Dlugos, D., Masur, D., Clark, P.O., Capparelli, E. V, Adamson, P.C., for the Childhood Absence Epilepsy Study Group, 2010. Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 362, 790–799.
- Godin, Y., Heiner, L., Mark, J., Mandel, P., 1969. Effects of DI-n-propylacetate, and anticonvulsive compound, on GABA metabolism. *J. Neurochem.* 16, 869–73.

- Guerrini, R., 2006. Epilepsy in children. *Lancet* 367, 499–524.
- Guët, A., Moutard, M.L., 2007. Épilepsie de l'enfant : nouveaux médicaments. *Arch. pédiatrie* 14, 1041–1044.
- Gupta, M., Brans, Y.M., 1978. Gastric retention in neonates. *Pediatrics* 62, 26–29.
- Haeghele, K.D., Huebert, N.D., Ebel, M., Tell, G.P., Schechter, P.J., 1988. Pharmacokinetics of vigabatrin : Implications of creatinine clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 44, 558–565.
<https://doi.org/10.1038/clpt.1988.194>
- Haeghele, K.D., Schechter, P.J., 1986. Kinetics of the enantiomers of vigabatrin after an oral dose of the racemate or the active S-enantiomer. *Clin. Pharmacol. Ther.* 40, 581–586.
<https://doi.org/10.1038/clpt.1986.227>
- Hashimoto, Y., Sheiner, L.B., 1991. Designs for population pharmacodynamics: Value of pharmacokinetic data and population analysis. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 19, 333–353. <https://doi.org/10.1007/BF03036255>
- Hayton, W.L., 2002. Maturation and Growth of Renal Function : Dosing Renally Cleared Drugs in Children. *AAPS PharmSci* 2, 1–7.
- Herngren, L., Lundberg, B., 1991. Pharmacokinetics of total and free valproic acid during monotherapy in infants. *J. Neurol.* 238, 315–319.
- Herranz, J.L., Arteaga, R., Farr, I.N., Valdizan, E., Beaumont, D., Armijo, J.A., 1991. Dose-Response Study of Vigabatrin in Children With Refractory Epilepsy. *J. Child Neurol.* 6, 45–51. <https://doi.org/10.1177/0883073891006002091>
- Hines, R.N., McCarver, D.G., 2002. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 300, 355–60.
- Hoke, J.F., Yuh, L., Antony, K.K., Okerholm, R.A., Elberfeld, J.M., Sussman, N.M., 1993a.

- Pharmacokinetics of vigabatrin following single and multiple oral doses in normal volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 33, 458–62.
- Hoke, J.F., Yuh, L., Antony, K.K., Okerholm, R.A., Elberfeld, J.M., Sussman, N.M., 1993b. Pharmacokinetics of vigabatrin following single and multiple oral doses in normal volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 33, 458–62.
- Holford, N., 2011. Protein binding model [WWW Document].
- Hua, M.J., Kun, H.Y., Jie, C.S., Yun, N.Z., De, W.Q., Yang, Z., 1997. Urinary microalbumin and retinol-binding protein assay for verifying children's nephron development and maturation. *Clin. Chim. Acta* 264, 127–132.
- Inoue, Y., Ohtsuka, Y., Oguni, H., Tohyama, J., Baba, H., Fukushima, K., Ohtani, H., Takahashi, Y., Ikeda, S., 2009. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 50, 2362–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02179.x>
- Inoue, Y., Ohtsuka, Y., STP-1 Study Group, 2014. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence. *Epilepsy Res.* 108, 725–31. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.02.008>
- Jiang, D., Wang, L., Wang, Y., Li, L., Lu, W., Bai, X., 2007. Population pharmacokinetics of valproate in Chinese children with epilepsy. *Acta Pharmacol. Sin.* 28, 1677–1684.
- Jiang, X.-L., Zhao, P., Barrett, J.S., Lesko, L.J., Schmidt, S., 2013. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to predict acetaminophen metabolism and pharmacokinetics in children. *CPT pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2, e80. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.55>
- Jogamoto, T., Yamamoto, Y., Fukuda, M., Suzuki, Y., Imai, K., Takahashi, Y., Inoue, Y., Ohtsuka, Y., 2017. Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or

- without concomitant topiramate therapy. *Epilepsy Res.* 130, 7–12.
- Johannessen, C.U., Johannessen, S.I., 2003. Valproate : Past, Present, and Future. *CNS Drug Rev.* 9, 199–216.
- Johannessen, C.U., Petersen, D., Fonnum, F., Hassel, B., 2001. The acute effect of valproate on cerebral energy metabolism in mice. *Epilepsy Res.* 47, 247–56.
- Johannessen, S.I., Landmark, C.J., 2010. Antiepileptic Drug Interactions - Principles and Clinical Implications. *Curr. Neuropharmacol.* 8, 254–267.
- Johnson, T.N., 2007. The problems in scaling adult drug doses to children. *Arch. Dis. Child.* 93, 207–211. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.114835>
- Johnson, T.N., 2005. Modelling approaches to dose estimation in children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 59, 663–669. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02429.x>
- Johnson, T.N., Rostami-hodjegan, A., Tucker, G.T., 2006. Prediction of the Clearance of Eleven Drugs and Associated Variability in Neonates , Infants and Children 45, 931–956.
- Jonsson, E.N., Wade, J.R., Karlsson, M.O., 1996. Comparison of some practical sampling strategies for population pharmacokinetic studies. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 24, 245–263. <https://doi.org/10.1007/BF02353491>
- Jullien, V., Chhun, S., Rey, E., Dulac, O., Tod, M., Chiron, C., Pons, G., 2015. Pharmacokinetics of Clobazam and N -Desmethyloclobazam in Children with Dravet Syndrome Receiving Concomitant Stiripentol and Valproic Acid. *Clin. Pharmacokinet.* 54, 527–536.
- Jusko, W.J., 2013. Use of Pharmacokinetic Data Below Lower Limit of Quantification Values. *Pharm. Res.* 29, 2628–2631.

- Kassai, B., Chiron, C., Augier, S., Cucherat, M., Rey, E., Gueyffier, F., Guerrini, R., Vincent, J., Dulac, O., Pons, G., 2008. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 49, 343–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01423.x>
- Kearns, G.L., Abdel-Rahman, S.M., Alander, S.W., Blowey, D.L., Leeder, J.S., Kauffman, R.E., 2003. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *N. Engl. J. Med.* 349, 1157–1167.
- Keizer, R.J., Jansen, R.S., Rosing, H., Thijssen, B., Beijnen, J.H., Schellens, J.H.M., Huitema, A.D.R., 2015. Incorporation of concentration data below the limit of quantification in population pharmacokinetic analyses. *Pharmacol. Res. Perspect.* 3, 1–15.
- Kim, D.W., Gu, N., Jang, I., Chu, K., Yu, K., Cho, J.Y., Yoon, S.H., Kim, H.S., Oh, J., Lee, S.K., 2012. Efficacy, tolerability, and pharmacokinetics of oxcarbazepine oral loading in patients with epilepsy. *Epilepsia* 53, e9–e12.
- Kleiber, M., 1932. Body size and metabolism. *Hilgardia* 6, 315–353. <https://doi.org/10.3733/hilg.v06n11p315>
- Kodama, Y., Kodama, H., Kuranari, M., Tsutsumi, K., Ono, S., Fujimura, A., 1999. No Effect of Gender or Age on Binding Characteristics of Valproic Acid to Serum Proteins in Pediatric Patients with Epilepsy. *J. Clin. Pharmacol.* 39, 1070–1076.
- Kouga, T., Shimbo, H., Iai, M., Yamashita, S., Ishii, A., Ihara, Y., Hirose, S., Yamakawa, K., Osaka, H., 2015. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. *Brain Dev.* 37, 243–249. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.04.003>
- Kuhn, E., Lavielle, M., 2005. Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects model. *Comput. Stat. Data Anal.* 49, 1020–1038.

<https://doi.org/10.1016/j.csda.2004.07.002>

Kwan, P., Sills, G.J., Brodie, M.J., 2001. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol. Ther.* 90, 21–34.

Landmark, C.J., Patsalos, P.N., 2010. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev.* 10, 119–140.

Lavielle, M., Ribba, B., 2016. Enhanced Method for Diagnosing Pharmacometric Models : Random Sampling from Conditional Distributions. *Pharm. Res.* 33, 2979–2988.
<https://doi.org/10.1007/s11095-016-2020-3>

Leach, J.P., Sills, G.J., Majid, A., Butler, E., Carswell, A., Thompson, G.G., Brodie, M.J., 1996. Effects of tiagabine and vigabatrin on GABA uptake into primary cultures of rat cortical astrocytes. *Seizure* 5, 229–34.

Levy, R.H., Cenraud, B., Loiseau, P., Akbaraly, R., Brachet-Liermain, A., Guyot, M., Gomeni, R., Morselli, P.L., 1980. Meal-dependent absorption of enteric-coated sodium valproate. *Epilepsia* 21, 273–80.

Levy, R.H., Lin, H.-S., Blehaut, H.M., Tor, J.A., 1983. Pharmacokinetics of Stiripentol in Normal Man : Evidence of Nonlinearity. *J. Clin. Pharmacol.* 23, 523–533.

Levy, R.H., Loiseau, P., Guyot, M., Blehaut, H.M., Tor, J.A., Moreland, T.A., 1984a. Michaelis-Menten Kinetics of Stiripentol in Normal Humans. *Epilepsia* 25, 486–491.

Levy, R.H., Loiseau, P., Guyot, M., Blehaut, H.M., Tor, J.A., Moreland, T.A., 1984b. Stiripentol kinetics in epilepsy: Nonlinearity and interactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 36, 661–669.

Levy, R.H., Rettenmeier, A.W., Anderson, G.D., Wilensky, A.J., Friel, P.N., Baillie, T.A., Acheampong, A., Tor, J.A., Guyot, M., Loiseau, P., 1990. Effects of polytherapy with

- phenytoin, carbamazepine, and stiripentol on formation of 4-ene-valproate, a hepatotoxic metabolite of valproic acid. *Clin. Pharmacol. Ther.* 48, 225–235.
- Li, R., Sheng, X., Ma, L., Yao, H., Cai, L., Chen, C., Zhu, S., Zhou, Y., Wu, Y., Cui, Y., 2016. Saliva and Plasma Monohydroxycarbamazepine Concentrations in Pediatric Patients with Epilepsy. *Ther. Drug Monit.* 38, 365–370.
- Lin, W., Jiao, Z., Wang, C., Wang, H., Ma, C., Huang, P., Guo, X., Liu, Y., 2015. Population Pharmacokinetics of Valproic Acid in Adult Chinese Epileptic Patients and its Application in an Individualized Dosage Regimen. *Ther. Drug Monit.* 37, 76–83.
- Livingston, J.H., Beaumont, D., Arzimanoglou, A., Aicardi, J., 1989. Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 27, 109S–112S.
- Lloyd, P., Flesch, G., Dieterle, W., 1994. Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics of Oxcarbazepine. *Epilepsia* 35, 10–13.
- Löscher, W., 1993. Effects of the antiepileptic drug valproate on metabolism and function of inhibitory and excitatory amino acids in the brain. *Neurochem. Res.* 18, 485–502.
- Luna, D., Dulac, O., Pajot, N., Beaumont, D., 1989. Vigabatrin in the Treatment of Childhood Epilepsies : A Single-Blind Placebo-Controlled Study. *Epilepsia* 30, 430–437.
- MacAllister, W.S., Schaffer, S.G., 2007. Neuropsychological deficits in childhood epilepsy syndromes. *Neuropsychol. Rev.* 17, 427–444. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9048-4>
- Mahmood, I., 2014. Dosing in Children: A Critical Review of the Pharmacokinetic Allometric Scaling and Modelling Approaches in Paediatric Drug Development and Clinical Settings. *Clin. Pharmacokinetics* 53, 327–346.
- Mahmood, I., 2013. Dose Selection in Children, in: *Pharmacokinetic Allometric Scaling in*

- Pediatric Drug Development. Pine House Publishers, Rockville, pp. 151–160.
- Mahmood, I., 2006. Prediction of drug clearance in children from adults: a comparison of several allometric methods. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 61, 545–557.
- Mahmood, I., Staschen, C., Goteti, K., 2014. Prediction of Drug Clearance in Children : an Evaluation of the Predictive Performance of Several Models 16, 1334–1343. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9667-7>
- May, T.W., Boor, R., Mayer, T., Jürgens, U., Rambeck, B., Holert, N., Korn-merker, E., Brandt, C., 2012. Concentrations of Stiripentol in Children and Adults With Epilepsy : The Influence of Dose, Age, and Comedication. *Ther. Drug Monit.* 34, 390–397.
- May, T.W., Korn-Merker, E., Rambeck, B., 2003a. Clinical Pharmacokinetics of Oxcarbazepine. *Clin. Pharmacokinet.* 42, 1023–1042.
- May, T.W., Rambeck, B., Jürgens, U., 2003b. Serum concentrations of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther. Drug Monit.* 25, 690–699.
- May, T.W., Rambeck, B., Jürgens, U., 2002. Serum concentrations of topiramate in epileptic patients: the influence of dose, age and comedication. *Ther. Drug Monit.* 24, 366–374.
- May, T.W., Rambeck, B., Jürgens, U., 1999. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther. Drug Monit.* 21, 175–181.
- McCarver, D.G., Hines, R.N., 2002. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 300, 361–6.
- Mccune, J.S., Bemmer, M.J., Barrett, J.S., Baker, K.S., Gamis, A.S., Holford, N.H.G., 2014.

- Busulfan in Infant to Adult Hematopoietic Cell Transplant Recipients : A Population Pharmacokinetic Model for Initial and Bayesian Dose Personalization. *Clin. Cancer Res.* 20, 754–763. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1960>
- McKee, P., Blacklaw, J., Forrest, G., Gillham, R., Walker, S., Connelly, D., Brodie, M., 1994. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 37, 27–32.
- McNamara, P.J., Alcorn, J., 2002. Protein binding predictions in infants. *AAPS PharmSci* 4, 19–26. <https://doi.org/10.1208/ps040104>
- Meldrum, B.S., Murugaiah, K., 1983. Anticonvulsant action in mice with sound-induced seizures of the optical isomers of gamma-vinyl GABA. *Eur. J. Pharmacol.* 89, 149–152.
- Mentre, F., Mallet, A., Baccar, D., 1997. Optimal design in random-effects regression models. *Biometrika* 84, 429–442. <https://doi.org/10.1093/biomet/84.2.429>
- Meunier, H., Carraz, G., Meunier, Y., Eymard, P., Aimard, M., 1963. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide N-dipropylacétique. *Thérapie* 18, 435–438.
- Milh, M., Ticus, I., Villeneuve, N., Hugonencq, C., Mancini, J., Chabrol, B., 2008. Convulsions et épilèpsie de l'enfant : de la crise au diagnostic. *Arch. pédiatrie* 15, 216–222.
- Momper, J.D., Mulugeta, Y., Green, D.J., Karesh, A., Krudys, K.M., Sachs, H.C., Yao, L.P., Burckart, G.J., 2013. Adolescent Dosing and Labeling Since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. *JAMA Pediatr.* 167, 926–932.
- Moore, P., 1998. Children are not small adults. *Lancet* 352, 630.
- Moreland, T.A., Astoin, J., Lepage, F., Tombret, F., Levy, R.H., Baillie, T.A., 1986. The

- metabolic fate of stiripentol in man. *Drug Metab. Dispos.* 14, 654–662.
- Motte, J., Pedespan, J.M., Sevestre, M., Chiron, C., Groupe AME, 2005. Acceptability and tolerance of sodium valproate, a new sustained-action granule formulation, in monotherapy for epileptic children from 3 years old. *Arch. pédiatrie* 12, 1533–1539.
- Mould, D.R., Upton, R.N., 2013. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development — Part 2 : Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2, e38.
- Mumford, J.P., 1988. A profile of vigabatrin. *Br. J. Clin. Pract. Suppl.* 61, 7–9.
- Mutschler, E., Derendorf, H., 1995. Renal Excretion, in: *Drug Actions: Basic Principles and Therapeutic Aspects*. CRC Press, p. 31.
- Nabbout, R., Chiron, C., 2012. Stiripentol : An example of antiepileptic drug development in childhood epilepsies. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 16, S13–S17.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.04.009>
- Nakashima, H., Oniki, K., Nishimura, M., Ogusu, N., Shimomasuda, M., Ono, T., Matsuda, K., Yasui-Furukori, N., Nakagawa, K., Ishitsu, T., Saruwatari, J., 2015. Determination of the optimal concentration of valproic acid in patients with epilepsy: A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *PLoS One* 10, 1–14.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141266>
- Neels, H.M., Sierens, A.C., Naelaerts, K., Scharpe, S.L., Hatfield, G.M., Lambert, W.E., 2004. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin. Chem. Lab. Med.* 42, 1228–1255.
- Nguyen, T.H.T., Mouksassi, M., Holford, N., Freedman, I., Hooker, A.C., John, J., Karlsson, M.O., Mould, D.R., Ruixio, J.J.P., Plan, E.L., Savic, R., van Hasselt, J.G.C., Weber, B., Zhou, C., Comets, E., Mentré, F., 2017. Model Evaluation of Continuous Data

- Pharmacometric Models : Metrics and Graphics. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 6, 87–109. <https://doi.org/10.1002/psp4.12161>
- Nitsche, V., Mascher, H., 1982. The Pharmacokinetics of Valproic Acid After Oral and Parenteral Administration in Healthy Volunteers. *Epilepsia* 23, 153–162.
- Nøhr, M.K., Frølund, S., Holm, R., Nielsen, C.U., 2014. Pharmacokinetic aspects of the anti-epileptic drug substance vigabatrin: focus on transporter interactions. *Ther. Deliv.* 5, 927–942.
- Northam, R.S., Hernandez, A.W., Litzinger, M.J., Minecan, D.N., Glauser, T.A., Mangat, S., Zheng, C., Souppart, C., Sturm, Y., 2005. Oxcarbazepine in Infants and Young Children With Partial Seizures. *Pediatr. Neurol.* 33, 337–344.
- Ounissi, M., Rodrigues, C., Bienayme, H., Duhamel, P., Pons, G., Dulac, O., Nabbout, R., Chiron, C., Jullien, V., 2018. Proposition of a Minimal Effective Dose of Vigabatrin for the Treatment of Infantile Spasms Using Pediatric and Adult Pharmacokinetic Data. *J. Clin. Pharmacol.* In press. <https://doi.org/10.1002/jcph.1309>
- Panayiotopoulos, C.P., 2010. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment, 2nd ed. Springer. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.12.004>
- Park, H.-M., Kang, S.-S., Lee, Y.-B., Shin, D.-J., Kim, O.-N., Lee, S.-B., Yim, D.-S., 2002. Population pharmacokinetics of intravenous valproic acid in Korean patients. *J. Clin. Pharm. Ther.* 27, 419–425.
- Park, K., Kim, J., Joo, E.Y., Seo, D.W., Hong, S.B., Ko, J., Kim, S., Huh, W., Lee, S., 2012. Drug Interaction and Pharmacokinetic Modeling of Oxcarbazepine in Korean Patients With Epilepsy. *Clin. Neuropharmacol.* 35, 40–44.
- Patsalos, P.N., Berry, D.J., Bourgeois, B.F.D., Cloyd, J.C., Glauser, T.A., Johannessen, S.I., Leppik, I.E., Tomson, T., Perucca, E., 2008. Antiepileptic drugs - best practice

- guidelines for therapeutic drug monitoring : A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 49, 1239–1276.
- Peigné, S., Chhun, S., Tod, M., Rey, E., Rodrigues, C., Chiron, C., Pons, G., Jullien, V., 2018. Population Pharmacokinetics of Stiripentol in Paediatric Patients with Dravet Syndrome Treated with Stiripentol, Valproate and Clobazam Combination Therapy. *Clin. Pharmacokinet.* 57, 739–748. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0592-7>
- Peigné, S., Rey, E., Le Guern, M.-E., Dulac, O., Chiron, C., Pons, G., Jullien, V., 2014. Reassessment of stiripentol pharmacokinetics in healthy adult volunteers. *Epilepsy Res.* 108, 909–916. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.03.009>
- Peng, J., Zhang, H., Liu, Z., Xu, H., Wang, Y., 2014. Population pharmacokinetics of oxcarbazepine active metabolite in Chinese children with epilepsy. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 52, 684–692.
- Perez, J., Chiron, C., Musial, C., Rey, E., Blehaut, H.M., D’Athis, P., Vincent, J., Dulac, O., 1999. Stiripentol : Efficacy and Tolerability in Children with Epilepsy. *Epilepsia* 40, 1618–1626.
- Perucca, E., 2006. Clinical Pharmacokinetics of New-Generation Antiepileptic Drugs at the Extremes of Age. *Clin. Pharmacokinet.* 45, 351–363.
- Perucca, E., 2002. Pharmacological and Therapeutic Properties of Valproate: A Summary After 35 Years of Clinical Experience. *CNS Drugs* 16, 695–714.
- Perucca, E., 2000. Is There a Role for Therapeutic Drug Monitoring of New Anticonvulsants? *Clin. Pharmacokinet.* 38, 191–204.
- Petit, C., Jullien, V., Samson, A., Guedj, J., Kiechel, J., Zohar, S., Comets, E., 2016. Designing a Pediatric Study for an Antimalarial Drug by Using Information from Adults.

Antimicrob. Agents Chemother. 60, 1481–1491. <https://doi.org/10.1128/AAC.01125-15>.Address

Plan, E.L., Maloney, A., Mentré, F., Karlsson, M.O., Bertrand, J., 2012. Performance Comparison of Various Maximum Likelihood Nonlinear Mixed-Effects Estimation Methods for Dose–Response Models. AAPS J. 14, 420–432. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9349-2>

Plosker, G.L., 2012. Stiripentol in Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy (Dravet Syndrome). CNS Drugs 26, 993–1001.

Poisson, M., Huguet, F., Savattier, A., Bakri-Logeais, F., Narcisse, G., 1984. A new type of anticonvulsant, stiripentol. Pharmacological profile and neurochemical study. Arzneimittelforschung. 34, 199–204.

Potts, A.L., Warman, G.R., Anderson, B.J., 2008. Dexmedetomidine disposition in children: a population analysis. Pediatr. Anesth. 18, 722–730. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02653.x>

Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy., 1989. . Epilepsia 30, 389–99.

Quilichini, P.P., Chiron, C., Ben-Ari, Y., Gozlan, H., 2006. Stiripentol, a Putative Antiepileptic Drug, Enhances the Duration of Opening of GABAA-Receptor Channels. Epilepsia 47, 704–716. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00497.x>

Résumé des caractéristiques du produit, 2015. Trileptal.

Résumé des caractéristiques du produit, 2013. Micropakine L.P.

Rey, E., Bulteau, C., Motte, J., Tran, A., Sturm, Y., D’Souza, J., Markabi, S., Pons, G., Dulac,

- O., 2004. Oxcarbazepine Pharmacokinetics and Tolerability in Children With Inadequately Controlled Epilepsy. *J. Clin. Pharmacol.* 44, 1290–1300.
- Rey, E., Pons, G., Olive, G., 1992. Vigabatrin. *Clin. Pharmacokinet.* 23, 267–278.
<https://doi.org/10.2165/00003088-199223040-00003>
- Rey, E., Pons, G., Richard, M.O., Vauzelle, F., D'Athis, P., Chiron, C., Dulac, O., Beaumont, D., Olive, G., 1990. Pharmacokinetics of the individual enantiomers of vigabatrin (γ -vinyl GABA) in epileptic children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 30, 253–257.
- Rhodin, M.M., Anderson, B.J., Peters, A.M., Coulthard, M.G., Wilkins, B., Cole, M., Chatelut, E., Grubb, A., Veal, G.J., Keir, M.J., Holford, N.H.G., 2009. Human renal function maturation: A quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr. Nephrol.* 24, 67–76. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0997-5>
- Rodieux, F., Wilbaux, M., Anker, J.N. Van Den, Pfister, M., 2015. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates , Infants , and Children. *Clin. Pharmacokinet.* 54, 1183–1204. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0298-7>
- Rogawski, M.A., Löscher, W., 2004. The Neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 553–564.
- Rouan, M.C., Lecaillon, J.B., Godbillon, J., Menard, F., Darragon, T., Meyer, P., Kourilsky, O., Hillion, D., Aldigier, J.C., Jungers, P., 1994. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 47, 161–167.
- Saletu, B., Grünberger, J., Linzmayer, L., Schwartz, J.J., Haegele, K.D., Schechter, P.J., 1986. Psychophysiological and psychometric studies after manipulating the GABA system by vigabatrin, a GABA-transaminase inhibitor. *Int. J. Psychophysiol.* 4, 63–80.
[https://doi.org/10.1016/0167-8760\(86\)90051-6](https://doi.org/10.1016/0167-8760(86)90051-6)

- Sallas, W.M., Milosavljev, S., D'Souza, J., Hossain, M., 2003. Pharmacokinetic drug interactions in children taking oxcarbazepine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 74, 138–149.
- Schapel, G.J., Beran, R.G., Doecke, C.J., O'Reilly, W.J., Reece, P.A., Rischbieth, R.H.C., Sansom, L.N., Stanley, P.E., 1980. Pharmacokinetics of Sodium Valproate in Epileptic Patients: Prediction of Maintenance Dosage by Single-Dose Study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 17, 71–77.
- Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H., Zuberi, S.M., 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58, 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Schütz, H., Feldmann, K.F., Faigle, J.W., Kriemler, H.-P., Winkler, T., 1986. The metabolism of ¹⁴C-oxcarbazepine in man. *Xenobiotica* 16, 769–778.
- Sennoune, S., Mesdjian, E., Bonneton, J., Genton, P., Dravet, C., Roger, J., 1990. Interactions between clobazam and standard antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Ther. Drug Monit.* 14, 269–274.
- Shannon, R.J., Timofeev, I., Nortje, J., Hutchinson, P.J., Carpenter, K.L.H., 2014. Monitoring vigabatrin in head injury patients by cerebral microdialysis: obtaining pharmacokinetic measurements in a neurocritical care setting. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 78, 981–995.
- Sharma, S., Joshi, S., Mukherji, S., Bala, K., Tripathi, C.B., 2009. Therapeutic drug monitoring: Appropriateness and clinical utility in neuropsychiatry practice. *Am. J. Ther.* 16, 11–16. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31817fd85f>
- Shen, D.D., Levy, R.H., 1999. Valproate, in: Eadie, M.J., Vajda, F.J.E. (Eds.), *Handbook of Experimental Pharmacology: Antiepileptic Drugs, Pharmacology and Therapeutics*. pp.

359–374.

Stewart, C.F., Hampton, E.M., 1987. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clin. Pharm.* 6, 548–564.

Strolin Benedetti, M., Whomsley, R., Baltes, E.L., 2005. Differences in absorption , distribution , metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations Differences in absorption , distribution , metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 1, 447–471. <https://doi.org/10.1517/17425255.1.3.447>

Sugiyama, I., Bouillon, T., Yamaguchi, M., Suzuki, H., Hirota, T., Fink, M., 2015. Population pharmacokinetic analysis for 10-monohydroxy derivative of oxcarbazepine in pediatric epileptic patients shows no difference between Japanese and other ethnicities. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 30, 160–107.

Summary of Product Characteristics, 2015. Epilim Chronosphere.

Sumpter, A.L., Holford, N.H.G., 2011. Predicting weight using postmenstrual age – neonates to adults. *Pediatr. Anesth.* 21, 309–315. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03534.x>

Tartara, A., Galimberti, C.A., Manni, R., Morini, R., Limido, G., Gatti, G., Bartoli, A., Strada, G., Perucca, E., 1993. The pharmacokinetics of oxcarbazepine and its active metabolite 10-hydroxy-carbazepine in healthy subjects and in epileptic patients treated with phenobarbitone or valproic acid. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 36, 366–368.

Tecoma, E.S., 1999. Oxcarbazepine. *Epilepsia* 40, 37–46.

Thai, H.-T., Mentré, F., Holford, N.H.G., Veyrat-Follet, C., Comets, E., 2014. Evaluation of bootstrap methods for estimating uncertainty of parameters in nonlinear mixed-effects models: a simulation study in population pharmacokinetics. *J. Pharmacokinet.*

Pharmacodyn. 41, 15–33. <https://doi.org/10.1007/s10928-013-9343-z>

Thai, H.-T., Mentré, F., Holford, N.H.G., Veyrat-Follet, C., Comets, E., 2013. A comparison of bootstrap approaches for estimating uncertainty of parameters in linear mixed-effects models. *Pharm. Stat.* 12, 129–140. <https://doi.org/10.1002/pst.1561>

Theis, J.G.W., Koren, G., Daneman, R., Sherwin, A.L., Menzano, E., Cortez, M., Hwang, P., 1997. Interactions of Clobazam With Conventional Antiepileptics in Children. *J. Child Neurol.* 12, 208–213.

Tod, M., Jullien, V., Pons, G., 2008. Facilitation of Drug Evaluation in Children by Population Methods and Modelling. *Clin. Pharmacokinet.* 47, 231–243.

Tozer, T.N., Rowland, M., 2016. Physiologic and Physicochemical Determinants of Distribution and Elimination, in: *Essentials of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Wolters Kluwer, pp. 91–120.

Tran, A., Rey, E., Pons, G., Rousseau, M., D’Athis, P., Olive, G., Mather, G.G., Bishop, F.E., Wurden, C.J., Labroo, R., Trager, W.F., Kunze, K.L., Thummel, K.E., Vincent, J.C., Gillardin, J.-M., Lepage, F., Levy, R.H., 1997. Influence of stiripentol on cytochrome P450-mediated metabolic pathways in humans: In vitro and in vivo comparison and calculation of in vivo inhibition constants. *Clin. Pharmacol. Ther.* 62, 490–504. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(97\)90044-8](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90044-8)

Treiman, D.M., 2010. Management of refractory complex partial seizures: current state of the art. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 6, 297–308.

Ueshima, S., Aiba, T., Makita, T., Nishihara, S., Kitamura, Y., Kurosaki, Y., Kawasaki, H., Sendo, T., Ohtsuka, Y., Gomita, Y., 2008. Characterization of non-linear relationship between total and unbound serum concentrations of valproic acid in epileptic children. *J. Clin. Pharm. Ther.* 33, 31–38.

- Ueshima, S., Aiba, T., Sato, T., Matsunaga, H., Kurosaki, Y., Ohtsuka, Y., Sendo, T., 2011. Empirical Approach for Improved Estimation of Unbound Serum Concentrations of Valproic Acid in Epileptic Infants by Considering Their Physical Development. *Biol. Pharm. Bull.* 34, 108–113.
- Uldall, P., Alving, J., Gram, L., Beck, S., 1991. Vigabatrin in Pediatric Epilepsy - An Open Study. *J. Child Neurol.* 6, 38–44. <https://doi.org/10.1177/0883073891006002081>
- van der Laan, J.W., de Boer, T., Bruinvels, J., 1979. Di-n-propylacetate and GABA degradation. Preferential inhibition of succinic semialdehyde dehydrogenase and indirect inhibition of GABA-transaminase. *J. Neurochem.* 32, 1769–80.
- van Dijkman, S.C., de Jager, N.C.B., Rauwé, W.M., Danhof, M., Della Pasqua, O., 2018. Effect of Age-Related Factors on the Pharmacokinetics of Lamotrigine and Potential Implications for Maintenance Dose Optimisation in Future Clinical Trials. *Clin. Pharmacokinet.* <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0614-5>
- Vauzelle-Kervroëdan, F., Rey, E., Pons, G., d'Athis, P., Chiron, C., Dulac, O., Dumas, C., Olive, G., 1996. Pharmacokinetics of the individual enantiomers of vigabatrin in neonates with uncontrolled seizures. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 42, 779–781. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1996.00495.x>
- Vayer, P., Cash, C.D., Maitre, M., 1988. Is the anticonvulsant mechanism of valproate linked to its interaction with the cerebral gamma-hydroxybutyrate system? *Trends Pharmacol. Sci.* 9, 127–9.
- Ville, D., 2010. Place des nouveaux traitements antiépileptiques chez l'enfant en 2010. *Arch. pédiatrie* 17, 688–690.
- Volosov, A., Xiaodong, S., Perucca, E., Yagen, B., Sintov, A., Bialer, M., 1999. Enantioselective pharmacokinetics of 10-hydrocarbazepine after oral administration of

- oxcarbazepine to healthy Chinese subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 66, 547–553.
- Walzer, M., Bekersky, I., Blum, R.A., Tolbert, D., 2012. Pharmacokinetic Drug Interactions Between Clobazam and Drugs Metabolized by Cytochrome P450 Isoenzymes. *Pharmacotherapy* 32, 340–353.
- Wang, C., Peeters, M.Y.M., Allegaert, K., van Oud-alblas, H.J.B., Krekels, E.H.J., Tibboel, D., Danhof, M., Knibbe, C.A.J., 2012. A Bodyweight-Dependent Allometric Exponent for Scaling Clearance Across the Human Life-Span. *Pharm. Res.* 29, 1570–1581.
- Wang, Y., Zhang, H., Niu, C., Gao, P., Chen, Y., Peng, J., Liu, M., Xu, H., 2014. Population pharmacokinetics modeling of oxcarbazepine to characterize drug interactions in Chinese children with epilepsy. *Acta Pharmacol. Sin.* 35, 1342–1350.
- Wegner, I., Edelbroek, P., De Haan, G., Lindhout, D., Sander, J.W., 2010. Drug monitoring of lamotrigine and oxcarbazepine combination during pregnancy. *Epilepsia* 51, 2500–2502.
- Weiss, C.F., Glazko, A.J., Weston, J.K., 1960. Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. *N. Engl. J. Med.* 262, 787–94. <https://doi.org/10.1056/NEJM196004212621601>
- West, G.B., Brown, J.H., Enquist, B.J., 1997. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science* (80-.). 276, 122–6.
- Wildt, S.N. De, Kearns, G.L., Leeder, J.S., Van Den Anker, J.N., 1999. Glucuronidation in Humans: Pharmacogenetic and Developmental Aspects. *Clin. Pharmacokinet.* 36, 439–452.
- Williams, J.H., Jayaraman, B., Swoboda, K.J., Barrett, J.S., 2012. Population pharmacokinetics of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: Considerations for dosing spinal muscular atrophy patients. *J. Clin. Pharmacol.* 52, 1676–1688. <https://doi.org/10.1177/0091270011428138>

- Wilmshurst, J.M., Ibekwe, R.C., O'Callaghan, F.J.K., 2017. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure* 44, 81–86.
<https://doi.org/10.1016/J.SEIZURE.2016.11.021>
- Yáñez, J.A., Remsberg, C.M., Sayre, C.L., Forrest, M.L., Davies, N.M., 2012. Flip-flop pharmacokinetics - delivering a reversal of disposition: challenges and opportunities during drug development. *Ther. Deliv.* 2, 643–672.
- Yang, J., Shen, J., 2009. Elevated endogenous GABA concentration attenuates glutamate-glutamine cycling between neurons and astroglia. *J. Neural Transm.* 116, 291–300.
<https://doi.org/10.1007/s00702-009-0186-0>
- Yu, Y., Zhang, Q., Xu, W., Lv, C., Hao, G., 2015. Population pharmacokinetic modeling of oxcarbazepine active metabolite in Chinese patients with epilepsy. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*
- Yukawa, E., 1995. A Feasibility Study of the Multiple-peak Approach for Pharmacokinetic Screening: Population-based Investigation of Valproic Acid Relative Clearance Using Routine Clinical Pharmacokinetic Data. *J. Pharm. Pharmacol.* 47, 1048–1052.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1995.tb03295.x>
- Yukawa, E., Higuchi, S., Aoyama, T., 1992. Influence of age and co-medication on steady-state phenobarbital serum level-dose ratios in Japanese paediatric patients. *J. Clin. Pharm. Ther.* 17, 249–53.
- Yukawa, E., To, H., Ohdo, S., Higuchi, S., Aoyama, T., 1997. Population-Based Investigation of Valproic Acid Relative Clearance Using Nonlinear Mixed Effects Modeling: Influence of Interaction and Patient Characteristics. *J. Clin. Pharmacol.* 37, 1160–1167.
- Zaccara, G., Messori, A., Moroni, F., 1988. Clinical Pharmacokinetics of Valproic Acid - 1988. *Clin. Pharmacokinet.* 15, 367–389.

Annexes

Annexe I – Gestion des données inférieures à la limite de quantification

Lors d'une étude pharmacocinétique, certaines mesures de prélèvements peuvent obtenir des valeurs de concentrations inférieures à la limite de quantification (LOQ), on appelle ces valeurs BLOQ (*below the limit of quantification*). Cette limite est le seuil à partir duquel le résultat d'une analyse est considéré fiable. Elle dépend du type d'analyse ainsi que du produit analysé. En effet, à partir d'une certaine concentration (la LOQ), la mesure du produit analysé est proportionnelle au bruit de fond et on peut en déduire un coefficient de variation (CV). Quand les concentrations sont $< LOQ$, le bruit de fond domine le signal et le CV augmente (Figure I.1) ; la grandeur mesurée est donc présente mais considérée non quantifiable dû à l'incertitude qui l'accompagne (Byon et al., 2008).

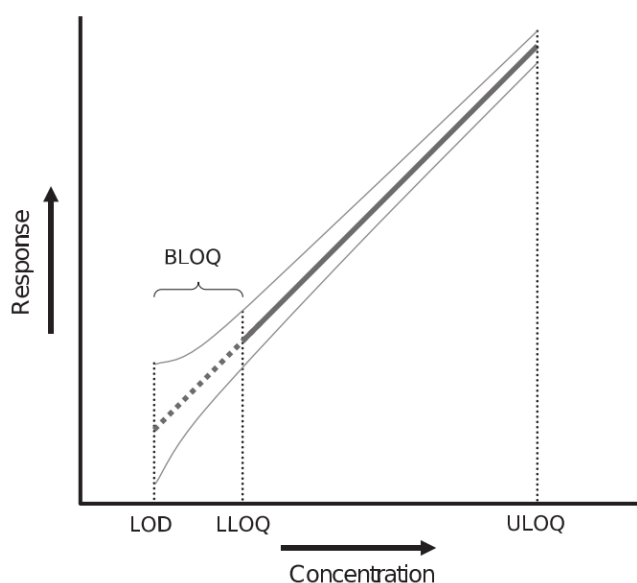


Figure I.1. Représentation d'une courbe de calibration avec limites de quantification et de détection (Keizer et al. 2015). Les lignes fines grises indiquent l'incertitude autour de la courbe de calibration (gris épais). ULOQ = limite de quantification supérieur, LLOQ = limite de quantification inférieure, LOD = limite de détection, BLOQ = données inférieures à la limite de quantification

Les analystes font souvent l'impasse sur ces valeurs BLOQ en les reportant comme non détectables. Il est assumé de façon générale que ne pas utiliser ces valeurs ne biaise pas les paramètres estimés et elles sont donc souvent omises dans les publications (Duval and Karlsson, 2002). Cependant, malgré l'incertitude de ces valeurs, leur emploi est grandement avantageux et apporte de nombreuses et importantes informations (Keizer et al., 2015).

L'importance des BLOQ. Les BLOQ apportent plus de précision à l'estimation des paramètres pharmacocinétiques et permettent un choix plus robuste du modèle structurel (Keizer et al., 2015) car leur présence peut amener à discerner un compartiment périphérique additionnel (Beal, 2001). En négligeant ces valeurs, il est possible de ne pas distinguer une pente d'élimination plus tardive et d'estimer un temps de demi-vie faussé (Byon et al., 2008; Jusko, 2013). De plus, omettre les BLOQ crée un biais lors de l'estimation des paramètres de population, principalement à cause du manque d'information qui serait apporté par les derniers points de la cinétique (Duval and Karlsson, 2002). D'après l'étude de Duval et Karlsson (2002), l'étendue de ce biais dépend des caractéristiques du produit analysé, de la valeur de la LOQ et donc de la quantité de valeurs BLOQ (plus cette quantité est élevée, plus le biais est grand), du paramètre estimé (s'applique surtout à la CL (sous-estimée), au Vd (surestimé) et au $T_{1/2}$) et, probablement, de la posologie. D'après les auteurs, le biais est aussi plus important dans les modèles bicompartimentaux par rapport aux modèles monocompartimentaux, principalement lorsque la distinction entre les phases de distribution et d'élimination est difficile (Duval and Karlsson, 2002). Byon et al (2007) ont aussi conclu que l'omission des BLOQ pouvait entraîner des erreurs dans le choix du modèle structurel.

Traitement des BLOQ. Beal (2001) a décrit sept méthodes pour traiter les BLOQ dans les études de population. Il en cite sept, résumées dans le Tableau I.1.

Tableau I.1. Méthodes de traitement des concentrations inférieures à la limite de quantification (Ahn et al., 2008; Beal, 2001; Jusko, 2013)

Méthode		Caractéristiques
M1	Ignorer les BLOQ et appliquer la méthode des moindres carrés aux autres observations	Modèle biaisé car les concentrations faibles sont faussement représentées
M2	Ignorer les BLOQ et appliquer la méthode du maximum de vraisemblance conditionnée aux autres observations	Vraisemblance maximisée, meilleur représentations des concentrations faibles
M3	Maximise la vraisemblance en assumant que les BLOQ sont des données censurées	Mesure la probabilité d'une valeur BLOQ d'être inférieure à la LOQ
M4	Identique à M3 mais ajusté pour que les valeurs des BLOQ soient toujours supérieures à zéro	Incorrect car, même si les concentrations ne peuvent être négatives, les mesures le peuvent à cause de l'erreur additive
M5	Remplacer les BLOQ par LOQ/2 et appliquer la méthode des moindres carrés	Utile si peu d'observations, mais modèle biaisé
M6	Ne garder que le premier BLOQ et appliquer M5	N'utiliser que s'il est possible d'assumer que les concentrations BLQ suivantes diminuent
M7	Remplacer les BLOQ par zéro	Modèle biaisé car les concentrations finales sont inférieures à la réalité ; ne doit pas être utilisé

Beal (2001) conclue dans son article que les méthodes M3 et M4 sont préférables aux autres, car moins biaisées, mais, dû à la difficulté de leur implémentation, il peut être acceptable d'utiliser la méthode M1, plus simple.

D'autres autres auteurs préconisent l'utilisation d'une autre méthode, le « *All Data* ». Il s'agit en fait d'utiliser toutes les vraies valeurs obtenues lors de l'analyse, même celles inférieures à la LOQ (Jusko, 2013; Keizer et al., 2015). Lors de leur étude, Keizer et al. (2015) ont comparé M1, M5, M3 et *All Data*. Cette dernière est moins biaisée, plus stable et moins sensible aux valeurs initiales. Ils recommandent cependant l'utilisation de M3 si le pourcentage de BLOQ dans la base de données est supérieur à 40% ou si les valeurs des mesures ne sont pas disponibles. Malgré les avantages que présente la méthode *All Data*, la

méthode M3 de Beal (2001) est la méthode acceptée et utilisé dans la communauté scientifique (Jusko, 2013).

Annexe II – Optimisation de protocoles

Lors de la réalisation d'une étude pharmacocinétique, le choix du protocole (ξ) est essentiel car de celui-ci dépend la précision d'estimation des paramètres PK. En effet, des études de simulations ont démontré que le nombre de sujets (total et par groupe), le nombre et les temps de prélèvements ainsi que le nombre de groupes influençaient fortement la précision d'estimation des paramètres (al-Banna et al., 1990; Hashimoto and Sheiner, 1991; Jonsson et al., 1996).

Le protocole élémentaire de l'individu i (ξ_i) correspond à un nombre n_i de prélèvements et aux temps t_i auxquels ils sont effectués :

$$\xi_i = (t_{i_1}, t_{i_2}, \dots, t_{i_{n_i}})$$

En pharmacocinétique de population, le protocole (Ξ) est plus complexe. En effet, dans ce cas, il existe N sujets ayant un protocole élémentaire ξ_i , i variant de 1 à N , et le protocole de population est l'ensemble de tous ces protocoles élémentaires, tel que :

$$\Xi = \{\xi_1, \dots, \xi_N\}, \text{ avec un nombre total de prélèvements } n = \sum_{i=1}^N n_i$$

Habituellement, il existe un nombre restreint de protocoles élémentaires différents dans une même étude de population. Ainsi, le protocole de population avec Q groupes de sujets ayant le même protocole élémentaire ξ_q , q variant de 1 à Q , est :

$$\Xi = \{[\xi_1, N_1]; [\xi_2, N_2]; \dots; [\xi_Q, N_Q]\}, \text{ où } N_Q \text{ correspond au nombre de sujets ayant le même protocole élémentaire et } \sum N_Q = N, \text{ et avec un nombre total de prélèvements } n = \sum n_Q \times N_Q.$$

L'optimisation de protocole est d'autant plus importante quand il existe des contraintes expérimentales fixées, telles qu'un nombre limité de prélèvements par patient (comme dans le cas de la population pédiatrique) ou des restrictions sur les périodes de prélèvements (impossibilité de prélever de nuit). En plus d'améliorer l'efficacité de l'étude, un bon

protocole la rend donc plus éthique et moins coûteuse. L'EMA encourage ainsi l'utilisation de cette méthodologie, a fortiori lors de la conduite d'études cliniques chez l'enfant.

La recherche du protocole optimal, i.e. qui permet la plus petite incertitude sur les paramètres estimés, peut être réalisée par simulations de protocoles. Cependant, malgré des résultats intéressants (al-Banna et al., 1990; Hashimoto and Sheiner, 1991; Jonsson et al., 1996), l'utilisation de cette méthode est limitée car chronophage et restreint le nombre de protocoles testables. Le but étant de minimiser la matrice de variance-covariance des paramètres, l'optimisation des protocoles peut se baser sur la M_f pour y parvenir. En effet, d'après l'inégalité de Rao-Cramer, l'inverse de la M_f est la borne inférieure de la matrice de variance-covariance de tout estimateur non biaisé des paramètres.

La M_f dépend du protocole de prélèvement et du vecteur des paramètres de population. La connaissance préalable du modèle et des paramètres PK est donc nécessaire pour optimiser un protocole. Ainsi, pour calculer les critères d'optimalité, il faut exploiter les résultats obtenus lors d'études de population antérieures ou d'études d'extrapolation pour chercher un protocole qui maximise la M_f et donc minimise les variances d'estimation (les SE). Il s'agit de planification locale.

Comme il n'existe pas d'expression analytique pour la vraisemblance ni de la M_f , due à la non-linéarité du modèle. L'approche actuellement utilisée dans les différents logiciels d'estimation est de linéariser le modèle autour des effets aléatoires attendus. Mentre et al. (1997) ont, par exemple, proposé une approche par linéarisation du modèle au premier ordre, implémentée dans le logiciel PFIM. N'existant pas de relation d'ordre sur les matrices, des critères d'optimalité pour comparer les matrices ont été développés à partir de l'utilisation de fonctions scalaires complexes (φ). Les plus communs sont cités dans le Tableau . Le plus utilisé est le critère de D-optimalité, qui vise à minimiser le volume des ellipsoïdes de confiance asymptotiques des paramètres du modèle. D'autres critères peuvent assurer une

précision minimale pour tous les paramètres ou s'intéresser seulement à un sous-ensemble de paramètres. Pour se libérer de la dépendance aux valeurs de paramètres choisies, des critères robustes ont également été proposés.

Tableau II.1. Critères d'optimisation de protocoles

Type de planification	Critère	Action sur la M_f
Planification locale	D-optimalité	Maximise le déterminant de la M_f ou minimise l'inverse de la M_f
	A-optimalité	Minimise la somme des variances asymptotiques (la trace de l'inverse de la M_f)
	C-optimalité	Minimise la somme des carrés des coefficients de la variation des estimations
	E-optimalité	Maximise la plus petite valeur propre de la M_f
Planification robuste	ED	Maximise l'espérance du déterminant de M_f
	EID	Minimise l'espérance de l'inverse du déterminant de M_f
	API	Maximise l'espérance du logarithme népérien du déterminant de M_f
	HCD	Maximise le produit des logarithmes népériens des déterminants de M_f calculées avec les percentiles à 25% et 95% de la distribution a priori des paramètres

Productions scientifiques non liées à la thèse

Articles

Peigné C, Chhun S, Tod M, Rey E, Rodrigues C, Chiron C, Pons G, Jullien V. Population Pharmacokinetics of Stiripentol in Paediatric Patients with Dravet Syndrome Treated with Stiripentol, Valproate and Clobazam Combination Therapy. Clin Pharmacokinet. 2018 June;57(6):739-748. doi: 10.1007/s40262-017-0592-7

Ounissi M, Rodrigues C, Bienayme H, Duhamel P, Pons G, Dulac O, Nabbout R, Chiron C, Jullien V. Proposition of a Minimal Effective Dose of Vigabatrin for the Treatment of Infantile Spasms Using Pediatric and Adult Pharmacokinetic Data. J Clin Pharmacol. 2018; *in press*. doi: 10.1002/jcph.1309